



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Appliquée

قسم : البيولوجيا التطبيقية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologies

Spécialité : Biotechnologie et contrôle qualité

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Suivi du processus de production et de contrôle qualité physico-chimique et microbiologique du comprimé enrobé « Atorvastatine LDM® 80mg »**

---

Présenté par : BOUAZIZ Zhor

Le 24/06/2025

KHELILI Sara.

HORNE Mehdi Islem

**Jury d'évaluation :**

**Président :** Pr.MOSBAH Asma (Professeure, Université Constantine 1).

**Encadrant :** Dr.NEMOUCHI Sara (Maitre de conférences A, Université Constantine 1).

**Examinatrice :** Dr.HALMI Sihem (Maitre de conférences A, Université Constantine 1).

**Année universitaire  
2024 - 2025**

## *Remerciement*

Avant toute chose, nous rendons grâce à Dieu, le Tout-Puissant, pour nous avoir accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires à la réalisation de ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude au **Docteur Nemouchi Sara**, maître de conférences classe A à l'Université Frères Mentouri Constantine 1, pour son encadrement rigoureux, sa disponibilité constante, ses précieux conseils et la confiance qu'elle nous a témoignée.

Nous remercions également **Monsieur le Professeur Kacem Chaouche Noredine.**, directeur du Département de Biologie Appliquée, pour l'intérêt porté à nos recherches, ses orientations éclairées et sa bienveillance à l'égard des étudiants.

Nous adressons nos sincères remerciements aux membres du jury : **Professeure MOSBAH Asma** et docteur **HALMI Sihem** pour le temps précieux consacré à l'évaluation de ce mémoire ainsi que pour la pertinence de leurs remarques constructives.

Enfin, nous exprimons notre reconnaissance à **l'équipe du laboratoire de production et contrôle qualité du groupe LDM** pour leur accueil chaleureux, leur assistance technique et leur précieuse collaboration.

## *Dédicace*

Après de nombreuses années de travail acharné, guidé par mes rêves et ma soif de savoir, je suis fier aujourd'hui de contempler le fruit de mes efforts. Alors que je m'apprête à obtenir mon diplôme, mon cœur déborde de gratitude. Louange à Dieu, en tout temps : avant Sa satisfaction, lorsqu'Il l'accorde, et après l'avoir reçue.

Avec tout mon amour, je dédie cette réussite

*À père, Mohamed*, qui m'a appris à voir la vie comme un défi et le savoir comme une force. Premier soutien indéfectible, il fut ma source d'inspiration après Dieu.

*À ma mère bien-aimée, Souad*, dont le cœur m'a porté avant même ses bras. Par ses prières et son réconfort, elle a dissipé mes peines – lumière éclairant mes nuits les plus sombres. Puisse Dieu lui accorder le Paradis.

*À mes frères Oussama, Amine et Raouf*, présents dans mes fragilités, me renforçant par leur amour et leur constance.

*À ma professeure de lycée, Madame Wahiba Sassan*, pour sa guidance précieuse.

*À mes amies Aicha, Sirine et Malak*, envoyés par Dieu pour emplir ma vie de joie. Elles m'ont révélé l'essence de l'amour, de l'amitié et du soutien.

*À ma famille* élargie, proche ou lointaine, pour son affection, ses prières et son encouragement inconditionnel.

*À camarades mes*, compagnons de route dans les moments difficiles. Que Dieu les bénisse et les guide.

*À mon binôme, Mehdi, Islem et Zhor*, dont la collaboration, la persévérance et l'esprit d'équipe ont illuminé cette belle aventure.

Avec toute ma gratitude, *Sara*.

## *Dédicace*

Avant tout, je rends grâce à Dieu, le Tout-Miséricordieux, pour m'avoir donné la force, la patience et la persévérance nécessaires à l'accomplissement de ce travail.

*À la mémoire de mon cher père Alaoua*, que Dieu accueille son âme en Sa miséricorde. Ton absence a creusé un vide immense, mais ton souvenir demeure vivace en moi. Tu fus et resteras mon éternelle source de courage et d'inspiration. Que cette réussite soit un hommage à la lumière que tu fus.

*À ma mère bien-aimée Sabrina*, femme au cœur sans limites et pilier de mon existence : merci pour ton amour inébranlable, ta bienveillance infinie et ton soutien indéfectible. C'est dans le refuge de tes bras que j'ai trouvé la force d'avancer, même aux heures les plus sombres.

*À mes frères Abderrahmane et Abdelfalil*, piliers silencieux de mon parcours : votre présence constante fut mon rempart contre les doutes.

*À mes sœurs chéries Aziza, Amina et Ines*, boussoles et confidentes : merci pour l'amour désintéressé, l'écoute attentive et le réconfort qui ont embelli ce chemin.

*À l'ensemble de ma famille*, proche et éloignée, pour l'affection tissée de prières et d'encouragements qui m'ont porté.

Enfin, *à mes compagnons de route Mehdi, Islem et Sara* : votre collaboration précieuse, votre persévérance et votre remarquable esprit d'équipe ont transformé cette aventure en trésor partagé.

Avec toute ma gratitude, *Zhor*.

## Dédicace

Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Compatissant.

Louange à Allah, Seigneur des mondes, à Lui la louange éternelle en chaque instant et pour l'éternité. Je commence par exalter Allah, d'une louange digne de Sa majesté suprême et de l'immensité de Son autorité. Gloire à Lui en premier et en dernier, dans l'apparent et le caché, le secret et l'évidence... Sans Sa miséricorde, je ne serais point parvenu ici ; sans Sa grâce, je n'aurais atteint aucun but ; sans Sa lumière, je demeurerais égaré.

En cet instant solennel, une pudeur m'étreint devant ceux qui, après la grâce divine, ont façonné mon être. J'évoque aujourd'hui la plus précieuse des âmes : source infinie de tendresse, compagne du chemin, celle qui m'offrit son cœur avant sa main, mon bonheur éternel – ma mère bien-aimée.

*Mama* el allia, ni les mots ni les actes ne sauraient rendre justice à l'océan de tendresse dont tu m'as comblé du premier souffle à cet instant... Bénie soit ma vie de t'avoir pour refuge. Tant que je vivrai, ma gratitude envers Allah t'aura choisie comme mère demeurera.

Je rends grâce à mon vénéré père, *Brian*, roc de droiture au cœur compatissant. Tu as porté l'exil occidental pour nous offrir dignité et avenir radieux. Ta fierté est mon honneur, tes prières mes racines. Homme d'or pur, je te chérirai tant que battra mon cœur. Puissé-je hériter d'une parcelle de ta noblesse.

Je n'oublierai jamais celui qui fut pour moi un second père, un pilier inébranlable : *mon oncle Abd' Rahim*. Tu as été bien plus qu'un proche ; tu as été la base de mon édifice, celui qui a posé mes fondations et consolidé mes pas. Tu fus ce mur solide contre lequel mes doutes venaient s'éteindre. C'est toi qui m'as enseigné les principes de la vie . Car tu n'es pas seulement cher à mon cœur, ton amour est gravé dans les profondeurs de mon âme, d'une manière que les mots ne sauraient traduire. Je ne cesserai jamais d'honorer ta bonté.

Du tréfonds de l'âme, j'embrasse ma famille unie : *Horne, Touahria, Tahri* – du plus sage au plus jeune. Vous êtes l'écrin d'amour, de soutien et de respect sacré.

Ma reconnaissance va à mes frères d'âme : *amis chers*, voisins bienveillants, collègues d'exception. Ensemble nous avons gravé dans le marbre du temps des instants d'éternité.

Hommage à mes maîtres érudits, artisans de mon savoir. À vous revient toute science acquise, toute lettre déchiffrée. Ma dette intellectuelle est votre héritage.

Enfin, à mes compagnons d'étude *Sara* et *Zhor* : vous fûtes le vent dans mes voiles. Collaborer avec vous fut bénédiction ; notre unité, main ferme œuvrant avec acharnement vers le sommet

Avec toute ma gratitude, *Mehdi islem*

# Table des matières

Liste des figures .....	11
Liste des tableaux .....	12
INTRODUCTION .....	1
Chapitre 1 : Synthèse bibliographique .....	4
1 Pharmacologie .....	4
1.1 Définition .....	4
1.2 Médicament .....	4
1.2.1 Définition .....	4
1.3 Origine des médicaments .....	4
1.3.1 Origine naturelle .....	4
1.3.2 Origine Végétale .....	4
1.3.3 Origine animale .....	5
1.3.4 Origine minérale .....	5
1.3.5 Origine synthétique .....	5
1.3.6 Origine biotechnologique .....	5
1.3.7 Origine microbiologique .....	6
1.4 Composition de médicament .....	6
1.4.1 Principe actif .....	6
1.4.2 Excipient .....	7
1.5 Différentes formes des médicaments .....	7
1.5.1 Formes solides .....	7
1.6 Type de préparations des médicaments .....	9
1.6.1 Préparations magistrales .....	9
1.6.2 Préparations hospitalières .....	9
1.6.3 Groupe officinale .....	10
1.7 Dénomination du médicament .....	10
1.7.1 Nom chimique .....	10
1.7.2 Nom générique .....	10
1.8 Différents types des médicaments .....	10
1.8.1 Médicament princeps .....	10
1.8.2 Médicament générique .....	11

1.9	Vie d'un médicament de la conception de la BPF .....	11
2	Présentation de l'Atorvastatine 80mg .....	11
2.1	Définition.....	11
2.2	Dénomination.....	12
2.3	Composition .....	13
2.3.1	Stéarate de magnésium .....	13
2.3.2	Cellulose microcristalline.....	13
2.3.3	Lactose monohydraté .....	13
2.3.4	Croscarmellose sodique.....	14
2.3.5	Carbonate de calcium.....	14
2.3.6	Hydroxypropylcellulose .....	15
2.3.7	Polysorbate.....	15
2.3.8	Opadry blanc .....	15
2.4	Mode d'action d'Atorvastatine LDM® 80mg.....	16
2.5	Effets indésirables.....	17
3	Fabrication .....	18
3.1	Fabrication d'un médicament (comprimé enrobés) .....	18
3.1.1	Les comprimés .....	18
3.1.2	Stockage des matières premières .....	19
3.2	Différentes étapes de fabrication d'un comprimé enrobés .....	20
3.2.1	Pesée.....	20
3.2.2	Tamisage.....	20
3.2.3	Granulation .....	21
3.2.4	Mélange .....	22
3.2.5	Compression.....	22
3.2.6	Pelliculage.....	23
3.2.7	Conditionnement .....	24
4	Contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	26
4.1	Qualité .....	26
4.2	Assurance qualité .....	26
4.3	Définition de la norme.....	27
4.3.1	Normes ISO.....	27
4.4	Gestion de système qualité.....	27
4.4.1	Bonnes pratiques de laboratoire .....	28

4.4.2	Bonnes pratiques de fabrication.....	28
4.4.3	Méthode des cinq M .....	29
4.5	Références de la qualité des médicaments.....	29
4.5.1	Pharmacopée.....	29
4.5.2	Pharmacopée européenne .....	30
4.6	Autorisation de la mise sur marché (AMM) .....	30
4.7	Contrôle qualité des médicaments .....	30
4.8	Système de documentation.....	30
4.8.1	Composants du système documentaire.....	31
4.9	Contrôle sur les matières première.....	32
4.10	Contrôle en cours de développement (IPC) .....	32
4.10.1	Contrôle au cours de la granulation .....	32
4.10.2	Contrôle au cours la compression .....	33
4.10.3	Contrôle au cours de pelliculage .....	35
4.10.4	Contrôle lors du conditionnement primaire .....	35
4.10.5	Contrôle physico-chimique du produit fini .....	36
4.10.6	Contrôle microbiologique .....	40
Chapitre 2 : Matériels et méthodes.....		41
1	Production de l'Atorvastatine LDM® 80mg avec le contrôle physicochimique au cours de fabrication (IPC).....	42
1.1	Etapas de fabrication d'Atorvastatine LDM® 80mg .....	42
1.1.1	Conditions nécessaires dans les salles de fabrications.....	42
1.1.2	Pesée.....	43
1.1.3	Tamissage.....	44
1.1.4	Différentes étapes de la granulation.....	44
1.1.5	Compression.....	46
1.1.6	Pelliculage.....	49
1.1.7	Conditionnement .....	51
2	Contrôle physico-chimique et microbiologique l'Atorvastatine LDM®80mg (produit fini) .....	52
2.1	Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM® 80mg (produitfini) .....	52
2.1.1	Aspect .....	52
2.1.2	Identification .....	52
2.1.3	Masse moyenne / Uniformité de masse .....	53
2.1.4	Dosage.....	53



2.1.5	Uniformité de teneur .....	55
2.2	Facteur de conversion d'Atorvastatine calcium en Atorvastatine .....	56
2.2.1	Dissolution .....	56
2.2.2	Substances apparentées.....	59
2.2.3	Les normes des tests réaliser pour le contrôle physico-chimique du produit fini (Atorvastatine LDM 80 mg) .....	63
2.3	Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine LDM 80 mg (produit fini).....	63
2.3.1	Préparation de l'échantillon .....	63
2.3.2	Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et des levures et moisissures (DMLT) 64	
2.3.3	Recherche de d' <i>Escherichia coli</i> .....	64
2.3.4	Recherche de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	65
2.3.5	Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i> .....	66
2.3.6	Recherche <i>salmonella</i> .....	66
	Chapitre 3 : Résultats et discussion .....	67
1	Résultats et discussion de contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM® 80mg en cours de fabrication.....	67
1.1	Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM® 80mg en cours de fabrication..	67
1.1.1	Humidité résiduelle au cours de séchage, calibrage et mélange final .....	67
1.1.2	Contrôle de lancement et au cours de compression.....	67
1.1.3	Contrôle au cours de pelliculage .....	68
1.1.4	Contrôle au cours de conditionnement.....	69
2	Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM 80mg (produit fini).....	69
2.1	Aspect .....	69
2.2	Identification par HPLC.....	69
2.3	Masse moyenne .....	70
2.4	Uniformité de masse .....	70
2.5	Dosages .....	71
2.6	Uniformité de la teneur .....	72
2.7	Test de dissolution .....	73
2.8	Substances apparentées .....	74
3	Contrôle microbiologique du produit fini .....	76
	Références Bibliographiques .....	80
	Conclusion.....	Erreur ! Signet non défini.
	ANNEXES .....	87

<b>Résumé .....</b>	<b>89</b>
---------------------	-----------

## Liste des figures

Figure 1: Composition des médicaments.....	6
Figure 2: Comprimés .....	9
Figure 3: formule brute d'atorvastatine.....	12
Figure 4: Mécanisme responsable de l'effet hypocholestérolémiant des statines .....	17
Figure 5: Salle de stockage des matières premières LDM .....	19
Figure 6: Salle de pesée LDM.....	20
Figure 7: Salle de granulation LDM.....	21
Figure 8: Salle de compression LDM.....	23
Figure 9: Salle de pelliculage LDM.....	24
Figure 10: Salle de conditionnement primaire LDM .....	25
Figure 11: Salle de conditionnement secondaire LDM .....	26
Figure 12: Diagramme de la méthode des 5M .....	29
Figure 13: Dessiccateur IR .....	33
Figure 14: Appareil de désagrégation.....	34
Figure 15: Duromètre .....	34
Figure 16: Pied de coulisse.....	35
Figure 17: Appareil d'étanchéité Cloche.....	36
Figure 18: Appareil à palettes .....	37
Figure 19: Principe d'une chaine d'HPLC .....	38
Figure 20: Appareil infrarouge .....	39
Figure 21: Etapes de production d'Atorvastatine LDM 80mg.....	42
Figure 22: Etapes de la pesée.....	43
Figure 23: Etapes de la granulation.....	46
Figure 24: Etapes de la compression .....	47
Figure 25: Etapes du pelliculage .....	49
Figure 26: Recherche d'Escherichia coli .....	65
Figure 27: Recherche de pseudomonas aeruginosa.....	65
Figure 28: Recherche de Staphylococcus aureus.....	66
Figure 29: Recherche des Salmonell .....	66
Figure 30: Chromatogrammes de dosage du principe actif .....	72
Figure 31: Chromatogrammes de dissolution d'Atorvastatine LDM 80 mg.....	74
Figure 32: Chromatogrammes de dosage des substances apparentées d'Atorvastatine LDM 80mg.....	75
Figure 33: Résultats du controle microbiologique de l'Atorvastatine LDM 80mg .....	76

## Liste des tableaux

Tableau 1: Excipients utilisés dans la fabrication de l'Atorvastatine 80mg.....	16
Tableau 2: Contrôle physico-chimique au cours de la granulation (IPC).....	46
Tableau 3: Tests en cours de compression .....	48
Tableau 4: Tests en cours de pelliculage .....	50
Tableau 5: Conditions chromatographique pour le dosage.....	54
Tableau 6: Séquence d'injection.....	55
Tableau 7: Séquence d'injection.....	56
Tableau 8: Conditions chromatographique de l'HPLC.....	56
Tableau 9: Paramètre de l'appareille de dissolution .....	57
Tableau 10: Nombre d'injections des solutions .....	58
Tableau 11: Conditions chromatographique. ....	59
Tableau 12: Nombre d'injections des solutions .....	61
Tableau 13: Conformité du systeme chromatographique .....	62
Tableau 14: Normes des tests physico-chimique du produit fini (Atorvastatine 80mg) .....	63
Tableau 15: Durée d'incubation, milieux de culture utilisés et norme pour le dénombrement...	64
Tableau 16: Contrôle de l'humidité résiduelle d'Atorvastatine LDM 80 mg.....	67
Tableau 17: Tests en cours de compression d'Atorvastatine 80mg .....	68
Tableau 18: Contrôle de pelliculage .....	69
Tableau 19: Aspect de l'Atorvastatine 80mg .....	69
Tableau 20: Identification de l'Atorvastatine 80mg.....	70
Tableau 21: Masse moyenne de l'Atorvastatine 80 mg .....	70
Tableau 22: Uniformité de masse de l'Atorvastatine 80 mg.....	71
Tableau 23: Dosage d'Atorvastatine 80 mg.....	71
Tableau 24: Uniformité de teneur de l'Atorvastatine 80 mg.....	72
Tableau 25: Résultats du test de dissolution d'Atorvastatine 80 mg .....	73
Tableau 26: Substances apparentées de l'Atorvastatine 80 mg .....	74
Tableau 27: Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine 80 mg .....	76

## **Abréviations**

**LDM** : Laboratoire de Diagnostic Magrébine.

**MCA** : Milieu gélosé de MacConkey.

**PVC** : Polychlorure de vinyle.

**PA** : Principe actif.

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**RPM** : Rotation par minute.

**MP** : Matière première.

**DMLT** : Dénombrement des moisissures /levures totales.

**STD** : Solution Standard.

**PB** : Pharmacopée Britannique.

**BPF** : Bonne pratique de fabrication.

**DCI** : Dénomination commune international.

**CP** : Comprimé.

**AQ** : Assurance qualité.

**BPL** : Bonne pratique de laboratoire.

**LDL** : Lipoprotéine de basse densité.

**USP** : Pharmacopée des états-Unis.

**RMN** : Résonance magnétique nucléaire.

**TSA** : Trypticsoy agar, milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja.

**DDP** : Date de péremption.

**DDF** : Date fabrication.

**TSB** : Trypticsoybroth , milieu liquide aux peptones de caséines et de soja.

**RVB** : Milieu rappaport -vassiliadis bouillon.

**VLDL**: Very Low-Density Lipoprotein.

**XLD** : Xylose-Lysine-Désoxycholate.

**KN:** Kilonewton.

**DGAT :** Dénombrement des germes aérobies totaux.

**IR :** Infra rouge.

**ANSM :** L'agence nationale de sécurité du médicament des produits de la santé.

**HPLC :** Chromatographie en phase liquide à haute performance.

**atm :** L'atmosphère.

**ISO :** International Organisation for Standardization.

**EP :** Pharmacopée européenne.

**Kg :** Kilogramme.

**µm :** Micromètre.

**BPD :** Bonne pratique de distribution.

**UFC/g :** Unités formant colonies par gramme de produit.

**OCDE :** Organisation de coopération et de développement économiques.

**PH :** potentiel Hydrogéné.

**SDA :** Milieu Sabouraud dextrose gélosé.

**AMM :** Autorisation de mise sur le marché.

**°c :** Degrés Celsius.

**IPC :** In process contrôle.

## INTRODUCTION

Le médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique<sup>1</sup> ».

Les hypolipidémiants, notamment les statines sont des médicaments prescrits dans le cadre du traitement des maladies cardiovasculaires<sup>2</sup>. Leur efficacité réside dans leur capacité à réduire le taux de cholestérol sanguin en inhibant une enzyme clé impliquée dans sa production au sein de l'organisme<sup>3</sup>.

L'industrie pharmaceutique joue un rôle fondamental dans la conception et la production de médicaments destinés à traiter une grande variété de pathologies<sup>4</sup>. Le processus de fabrication d'un médicament est long et complexe, comprenant plusieurs étapes allant de la recherche scientifique jusqu'à la mise sur le marché du produit final<sup>5</sup>. Parmi ces étapes, le contrôle de la qualité est essentiel, car il garantit la sécurité, l'efficacité et la conformité des médicaments aux normes réglementaires en vigueur<sup>6</sup>.

Dans le cadre de notre mémoire de fin d'études, nous avons mené un stage professionnel au sein de l'unité « LDM », dédiée à la production de médicaments, et localisée dans la zone industrielle d'Oued Hamimime à El Khroub (Constantine, Algérie).

Au cours de cette étude, nous avons choisi de nous concentrer sur un médicament hypolipédémiant sous forme de comprimé : "Atorvastatine LDM 80 mg ". Ce choix a été motivé par l'importance de ce médicament dans le traitement des dyslipidémies, notamment l'hypercholestérolémie.

Ce mémoire décrit de manière approfondie le processus de fabrication du médicament *Atorvastatine LDM 80 mg*, depuis l'approvisionnement en matières premières jusqu'à l'obtention du produit fini. Il analyse également les procédures de contrôle qualité mises en œuvre à chaque phase de production. L'objectif principal est d'évaluer la conformité des méthodes employées avec les exigences réglementaires de la Pharmacopée Européenne et de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Ce projet a été l'occasion de maîtriser des savoir-faire concrets et d'approfondir notre compréhension des enjeux industriels et réglementaires du secteur pharmaceutique, consolidant ainsi nos compétences techniques et professionnelles.

Le travail est divisé en trois chapitres :

❖ Premier chapitre théorique, qui contient quatre parties :

La première partie offre une vue d'ensemble de la pharmacologie, en abordant les généralités relatives au médicament : sa définition réglementaire, ses origines (synthétiques, naturelles, biotechnologiques), ainsi que ses formes galéniques et leurs implications thérapeutiques.

La deuxième partie expose une présentation détaillée des médicaments hypolipidémiants, ainsi qu'une analyse approfondie du médicament Atorvastatine LDM 80 mg.

La troisième partie décrit les procédés de fabrication industrielle d'un comprimé pelliculé, en détaillant les étapes clés telles que la granulation humide/sèche, la compression, les techniques d'enrobage (pelliculage) pour optimiser la stabilité et la libération du principe actif.

La quatrième partie expose les méthodologies de contrôle qualité appliquées en industrie pharmaceutique, en mettant l'accent sur les tests physico-chimiques (dosage du principe actif, uniformité de masse, dissolution), les analyses microbiologiques, l'alignement de ces contrôles avec les normes BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) et les référentiels de la Pharmacopée.

❖ Deuxième chapitre pratique (étude expérimentale) :

Cette partie détaille les étapes clés de la fabrication du médicament, structurées comme suit : pesée des matières premières, granulation humide/sèche, compression, pelliculage, conditionnement.

❖ Troisième chapitre expose les résultats obtenus et leur discussion :

À chaque phase, des analyses physico-chimiques (dosage, dissolution, uniformité de masse) et vérifications microbiologiques (absence de contaminants) sont menées pour s'assurer de la conformité du produit fini aux spécifications de la Pharmacopée Européenne et des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).





# **Chapitre 1 : Synthèse bibliographique**

# 1 Pharmacologie

## 1.1 Définition

La pharmacologie est la science qui étudie les substances capables d'exercer une influence sur le corps. Elle détermine l'origine des médicaments leurs caractéristiques et leurs effets biologiques, chimiques ou thérapeutiques sur les êtres vivants<sup>7</sup>. Autrement dit c'est une branche de la médecine qui a pour but de suivre et empêcher les effets indésirables des médicaments. Elle cherche à collecter, à évaluer et à contrôler les informations sur les réactions négatives des médicaments de même qu'à transmettre les informations aux médecins et au grand public<sup>8</sup>.

## 1.2 Médicament

### 1.2.1 Définition

Les médicaments sont des produits conçus afin de prévenir, diagnostiquer ou traiter les maladies. Certains agissent directement sur la cause, comme les antibiotiques qui combattent les infections bactériennes, tandis que d'autres atténuent simplement les symptômes, à l'image des antalgiques utilisés pour soulager la douleur. Leur action repose sur une ou plusieurs substances actives, combinées à des excipients, dépourvus d'effet thérapeutique, mais nécessaires à la fabrication du médicament<sup>9</sup>.

## 1.3 Origine des médicaments

### 1.3.1 Origine naturelle

Les principes actifs sont extraits du règne animal, végétale ou minéral<sup>10</sup>.

### 1.3.2 Origine Végétale

Bien qu'elle soit l'une des sources les plus anciennes, la quête de principes actifs reste une source incontournable pour la pharmacologie moderne. Cette exploration s'appuie à la fois sur les savoir-faire ancestraux (recettes de médecine traditionnelle) et sur des méthodes systématiques de bioprospection scientifique, notamment via l'analyse d'extraits végétaux<sup>11</sup>. Parmi les produits végétaux on cite :

Les alcaloïdes (du grec signifiant semblables aux alcalins) constituent une classe de composés comprenant, entre autres, la quinine, la strychnine, l'émétine, la morphine ou encore la papavérine.

\_Les gommes, quant à elles incluent des substances telles que les mucilages aux propriétés laxatives, ainsi que des gommes utilisées pour les suspensions, comme la gomme arabique ou l'adragante.

\_Les glycosides, qui se caractérisent par la présence de sucres dans leur structure chimique, comprennent des exemples notables comme la digitoxine et la digoxine<sup>12</sup>.

### 1.3.3 Origine animale

L'opothérapie est une ancienne méthode thérapeutique qui consistait à traiter certaines insuffisances physiologiques en utilisant des substances d'origine animale. Elle connut un essor notable au XXe siècle, notamment grâce aux avancées dans la conservation par le froid (chaîne du froid). Cependant, à la fin de ce siècle, la découverte de risques liés à la transmission de virus entraîne son déclin, au profit de produits mieux définis et plus sûrs<sup>13</sup>.

### 1.3.4 Origine minérale

De nombreuses origines minérales ont été utilisées pendant longtemps avant l'essor de la chimie organique. Certains, qu'ils soient extraits à l'état pur ou obtenus par des procédés de chimie minérale, sont encore aujourd'hui utilisés comme principes actifs ou excipients dans la fabrication de médicaments. Exemples : Eau, Argiles, Chlorure de sodium, talc, bicarbonate de sodium, Chlorure de calcium<sup>14</sup>.

### 1.3.5 Origine synthétique

La majorité des médicaments disponibles aujourd'hui sont d'origine synthétique. Leur production repose sur deux approches principales :

\_La synthèse organique, qui permet de créer des molécules inédites, absentes dans la nature, comme l'acide acétylsalique.

\_L'hémisynthèse, qui combine des substances naturelles avec des composés chimiques, comme c'est le cas pour certaines pénicillines<sup>11</sup>.

### 1.3.6 Origine biotechnologique

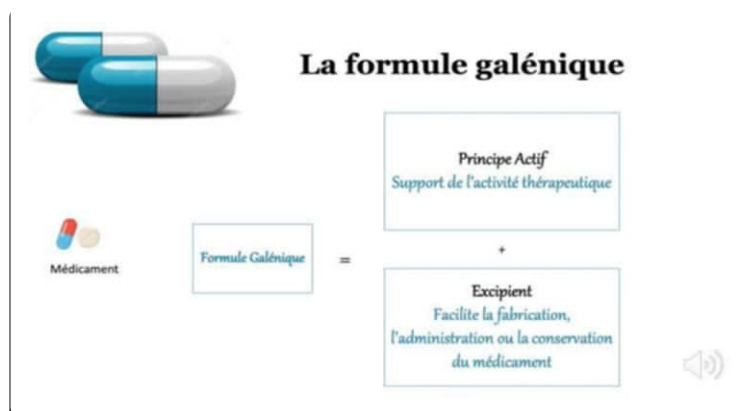
Les techniques de génie génétique représentent les méthodes les plus récentes de production de médicament. Elles permettent à des cellules vivantes, notamment procaryotes, de synthétiser des substances identiques à celles produites naturellement par le corps humain. Exemple : Les facteurs de croissance hématopoïétiques et les hormones (l'insuline, hormone de croissance)<sup>15</sup>.

### 1.3.7 Origine microbiologique

Certains microorganismes lorsqu’ils sont utilisés de manière appropriée, produisent diverses substances employées en thérapeutique. Parmi elles les antibiotiques représentent une avancée majeure, notamment dans le traitement des maladies infectieuses causées par des bactéries, des levures ou des virus. Exemple : Vaccin antigrippal, Vaccin BCG (contre la tuberculose)<sup>16</sup>.

### 1.4 Composition de médicament

Les médicaments contiennent au moins une substance chimique aux propriétés thérapeutiques, appelée principe actif (P.A.), généralement présente en faible dose. A cela s’ajoutent d’autres composants, appelés excipients, présents en proportions plus importantes comme le présente **figure 1**. Ces excipients permettent de donner au médicament sa forme galénique (comprimé, Sirop, gélule, solution injectable, suppositoire, pommade, etc.) et peuvent inclure des agents épaississants ou diluants selon les besoins de la formulation<sup>17</sup>.



**Figure 1: Composition des médicaments**

#### 1.4.1 Principe actif

Tout élément contenu dans un médicament dont le but est de produire un effet pharmacologique ou toute autre action ayant un lien direct avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d’une maladie, ou encore d’agir sur la structure ou les fonctions de l’organisme humain ou animal par des mécanismes pharmacologiques. Un médicament peut comporter un ou plusieurs principes actifs<sup>18</sup>.

Il existe deux types de principes actifs :

\_Les substances issues de la synthèse chimique, caractérisées par une composition chimique bien déterminée, comme l'acide acétylsalicylique, la caféine ou encore la digitaline.

\_Les substances extraites de sources naturelles, qu'elles soient d'origine végétale, minérale ou biologique<sup>19</sup>.

### 1.4.2 Excipient

Un excipient est une substance, d'origine chimique ou naturelle, intégrée à un médicament dans le but d'en faciliter l'administration, sans posséder d'effet thérapeutique propre. Il sert principalement de support au principe actif ou entre dans la composition du support, afin d'améliorer certaines caractéristiques du médicament, telles que sa stabilité, son apparence, sa biodisponibilité, son acceptabilité par le patient, ainsi que la facilité de sa fabrication<sup>20</sup>.

#### 1.4.2.1 Différents types d'excipients

Les excipients sont classés en plusieurs catégories, chacune ayant pour rôle de compenser les propriétés que le principe actif ne possède pas.

- **Diluants** : Ils servent à augmenter le volume de la poudre afin d'obtenir la forme pharmaceutique souhait
- **Liants** : Ils renforcent la cohésion entre les particules, assurant ainsi une bonne tenue mécanique du comprimé.
- **Lubrifiants** : Ces substances facilitent l'écoulement des poudres et réduisent les frictions ainsi que l'adhérence lors de la compression.
- **Désintégrant (ou Déliant)** : Leur rôle est de favoriser la désagrégation du comprimé en absorbant l'eau, ce qui provoque un gonflement et permet la pénétration du liquide dans la structure, facilitant ainsi l'éclatement du comprimé.
- **Edulcorants, aromatisants et colorants** : Ils sont ajoutés pour améliorer le goût, l'odeur et l'apparence des comprimés<sup>21</sup>.

### 1.5 Différentes formes des médicaments

#### 1.5.1 Formes solides

Les formes solides de médicaments constituent environ 55 % du total des formes pharmaceutiques disponibles. Parmi elles, on retrouve les comprimés, les gélules, les poudres et les dragées<sup>22</sup>. Leur principal avantage réside dans leur meilleure stabilité au stockage, due à l'absence d'eau. Cela permet non seulement de limiter les problèmes d'incompatibilité, mais

aussi de masquer plus aisément les saveurs désagréables<sup>23</sup>.pour les avantages et les inconvénients des formes solides :

### ➤ **Avantages**

- \_ Dosage précis : Les formes solides comme les comprimés ou capsules permettent un dosage exact du principe actif, garantissant une administration fiable et contrôlée.
- \_ Elles sont simples à administrer, notamment par voie orale, ce qui facilite le respect du traitement.
- \_ Les formes solides garantissent une stabilité chimique et physique accrue des principes actifs, ce qui allonge leur durée de conservation.
- \_ Elles permettent de contrôler la vitesse de libération du médicament, que ce soit rapide ou prolongée, ce qui améliore l'efficacité du traitement et limite les effets secondaires.
- \_ Les formes solides se fabriquent facilement en grande quantité et se conditionnent simplement, ce qui facilite leur transport et leur stockage.
- \_ Même si elles sont surtout prises par voie orale, certaines formes solides peuvent aussi être utilisées par voie nasale, rectale ou vaginale, ce qui offre plus de possibilités de traitement.

### ➤ **Inconvénients**

- \_ Elles doivent être avalées avec de l'eau, sinon elles peuvent rester bloquées dans l'œsophage et provoquer une gêne ou une irritation.
- \_ Elles sont absorbées plus lentement que les formes liquides ou injectables, ce qui peut retarder leur effet, surtout en cas d'urgence.
- \_ Elles ne sont pas adaptées aux patients inconscients, aux jeunes enfants ou à ceux qui ont du mal à avaler.
- \_ Certaines formes solides, comme les anti-inflammatoires (AINS), peuvent irriter l'estomac et l'intestin.
- \_ La façon dont le médicament passe dans le système digestif peut affecter sa disponibilité et son efficacité.

\_ Les comprimés gastro-résistants ne doivent pas être écrasés, ce qui rend difficile l'ajustement de la dose pour certains patients<sup>24</sup>.

### 1.5.1.1 Comprimés

Selon la Pharmacopée Européenne 8e édition, les comprimés sont des formes pharmaceutiques solides contenant une dose unitaire d'une ou plusieurs substances actives. Ils peuvent être fabriqués par divers procédés tels que l'extrusion, le moulage ou la lyophilisation. Présentés sous forme sèche comme le présente la **figure 2**, les comprimés offrent l'avantage d'être conservés dans un état stable et concentré. En tant que formes posologiques unitaires, ils assurent l'administration précise du principe actif, et l'ajustement de la posologie se fait en fonction des dosages disponibles<sup>25</sup>. Il existe des comprimés à une seule couche, obtenus par une compression unique, ainsi que des comprimés multicouches,



fabriqués par des compressions successives. Ces comprimés peuvent être sécables ou non<sup>26</sup>.

**Figure 2: Comprimés**

## 1.6 Type de préparations des médicaments

Les médicaments sont élaborés pour répondre aux besoins particuliers d'un ou de plusieurs patients

### 1.6.1 Préparations magistrales

Les préparations magistrales sont conçues spécifiquement pour un patient donné, sur la base d'une prescription médicale, lorsqu'aucune spécialité adaptée ou disponible n'existe. Elles sont réalisées soit par une pharmacie d'officine, soit par la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé (comme une pharmacie hospitalière)<sup>27</sup>.

### 1.6.2 Préparations hospitalières

C'est des Médicament, à l'exclusion des produits de thérapie génique ou cellulaire, élaboré selon la pharmacopée et les bonnes pratiques, en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, au sein de la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé<sup>28</sup>.



### 1.6.3 Groupe officinale

Une préparation officinale est un médicament élaboré en pharmacie, conformément aux monographies de la pharmacopée ou du Formulaire National, et destiné à être délivré directement aux patients pris en charge par cette même pharmacie<sup>29</sup>.

## 1.7 Dénomination du médicament

### 1.7.1 Nom chimique

Il s'agit du nom scientifique de la substance chimique constituant le médicament. Principalement employé par les chercheurs, ce nom peut également être abrégé et utilisé par les professionnels de santé en lieu et place du nom générique ou commercial<sup>21</sup>.

Ce nom est défini selon des règles de nomenclature rigoureuses établies par l'IUPAC (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée). Cette dénomination a l'avantage d'être unique et précise, mais elle présente aussi des inconvénients : elle est souvent complexe, longue à écrire et à lire, et difficile à mémoriser<sup>30</sup>.

### 1.7.2 Nom générique

Il s'agit du nom attribué à la molécule de base (mère). Simple, pratique et universel, il peut être utilisé partout dans le monde. Cette dénomination est proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ; C'est ce que l'on appelle aussi une dénomination commune internationale (DCI)<sup>31</sup>.

Le nom de marque (également appelé nom commercial ou nom pharmaceutique) est déterminé par le fabricant du médicament. Ce nom est en général concis et simple à retenir. Contrairement au nom commercial standardisé, il peut varier d'un pays à l'autre<sup>32</sup>.

#### Exemple :

- Nom de marque : Doliprane ;
- Nom générique : Paracétamol ;
- Nom chimique : Acétaminophène ;

## 1.8 Différents types des médicaments

### 1.8.1 Médicament princeps

Un médicament dit « princeps », ou spécialité de référence, correspond au médicament original à partir duquel sont développés les génériques. Il contient un ou plusieurs principes actifs, qui assurent l'effet thérapeutique, ainsi que des excipients. Dans les médicaments

génériques, les principes actifs restent identiques à ceux du princeps, seuls les excipients peuvent varier<sup>33</sup>.

### 1.8.2 Médicament générique

Un médicament générique est un produit pharmaceutique dont la composition est essentiellement identique à celle d'un médicament déjà autorisé et commercialisé sur le territoire national. Il contient la même quantité et la même qualité de principe actif, se présente sous la même forme pharmaceutique et, si besoin, démontre une bioéquivalence avec le médicament de référence<sup>34</sup>.

## 1.9 Vie d'un médicament de la conception de la BPF

La vie d'un médicament se divise schématiquement en deux grandes phases : la conception et la fabrication. La phase de conception aboutit à l'élaboration d'un lot strictement défini, dont les unités sont soumises à différents essais cliniques. Ces essais permettent de préciser l'indication thérapeutique du produit. Une fois ces données établies, une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est soumise à l'autorité ministérielle compétente. Après l'obtention de l'AMM, le fabricant peut entamer la production industrielle du médicament. Dans un premier temps, le galéniste, en étroite collaboration avec l'analyste, s'efforce de concevoir la formule la plus optimale possible, en s'appuyant sur les connaissances scientifiques disponibles. Dans un second temps, l'enjeu consiste à reproduire le médicament à l'échelle industrielle en garantissant une qualité identique à celle du prototype utilisé lors des essais cliniques. Cette étape repose sur l'application rigoureuse des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). La chronologie du développement d'un médicament peut donc se résumer ainsi : Conception → Essais cliniques → AMM → Fabrication industrielle selon les BPF<sup>35</sup>.

## 2 Présentation de l'Atorvastatine 80mg

### 2.1 Définition

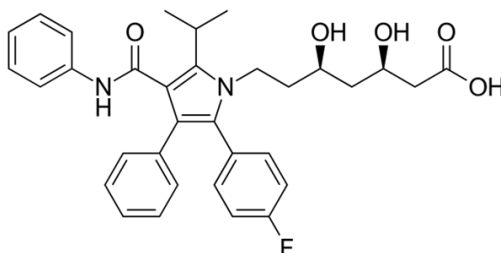
L'atorvastatine est un médicament de la famille des statines, principalement prescrit pour diminuer le taux de cholestérol LDL (communément appelé "mauvais cholestérol") dans le sang. Développée à l'origine par la firme pharmaceutique américaine Warner-Lambert, cette molécule a été autorisée sur le marché en 1997.

À la suite du rachat de Warner-Lambert par Pfizer, l'atorvastatine a été distribuée sous plusieurs noms commerciaux, tels que : Tahor (en France), Lipitor (aux États-Unis et au

Canada)<sup>36</sup>. Actuellement, sa production est assurée par une unité de fabrication spécialisée : le LDM (Laboratoire de Diagnostic Magrébins)

### Propriétés Chimiques et Pharmacologiques

- **Formule brute** : C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. (**Figure 3**)
- **Masse molaire** : 1209,42 g/mol
- **Métabolisme** : Principalement par le CYP3A4 (cytochrome P450 3A4).



**Figure 3: formule brute d'atorvastatine**

## 2.2 Dénomination

- **Nom de la spécialité/commercial** : ATORVASTATINE LDM® 80 mg

Le nom commercial est attribué par le laboratoire pharmaceutique qui fabrique le médicament. Contrairement à la DCI, cette appellation peut différer selon les pays.

- **Dénomination Commune Internationale (DCI)** : Atorvastatine

La Dénomination Commune Internationale (DCI) désigne le nom scientifique de la molécule active à l'origine de l'effet thérapeutique. Établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la DCI est utilisée de manière standardisée dans tous les pays. Elle apparaît systématiquement sur les emballages des médicaments, qu'ils soient génériques ou princeps, aux côtés du nom de marque.

- **Nom chimique** : Atorvastatine calcique trihydratée

La dénomination chimique (3R,5R) -7-[2-(4-fluorophényle) -3-phényl-4-(phénylcarbamoyl) -5-propylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoïque décrit la structure exacte du principe actif. Cette nomenclature est systématiquement utilisée dans les publications et recherches spécialisées<sup>37</sup>.

## **2.3 Composition**

Le comprimé pelliculé ATORVASTATINE LDM® 80 mg contient une dose de 80 mg du principe actif Atorvastatine calcique trihydratée, ainsi que plusieurs excipients :

### **2.3.1 Stéarate de magnésium**

Formule brute :  $C_{36}H_{70}MgO_4$  . Poudre blanche très fine (précipitée ou broyée), non soluble dans l'eau, l'éthanol ou l'éther. Hydrophobe, avec une légère odeur d'acide stéarique et une texture caractéristique. Agent lubrifiant, utilisé à faible concentration pour éviter de retarder la dissolution du médicament<sup>38</sup>.

### **2.3.2 Cellulose microcristalline**

Cellulose microcristalline (CMC) est une forme purifiée et partiellement dépolymérisée de cellulose, obtenue par hydrolyse acide de pâte de bois ou de coton. Elle se présente sous forme de poudre blanche, inodore et insipide, et est largement utilisée comme excipient dans les formulations pharmaceutiques solides. Ses fonctions principales incluent son rôle d'agent liant pour favoriser la cohésion des poudres lors de la compression des comprimés, de diluant pour augmenter le volume des comprimés ou gélules (utile pour les faibles doses de principe actif), de désintégrant pour faciliter la fragmentation du comprimé après ingestion (améliorant la biodisponibilité), et d'agent d'écoulement pour optimiser la fluidité des poudres et assurer une distribution homogène des ingrédients.

Sa formule est  $(C_6H_{10}O_5)$  . C'est une poudre fine, blanche, neutre en pH, insoluble dans l'eau, l'éthanol et les acides minéraux dilués, mais légèrement soluble dans l'hydroxyde de sodium. Sa densité apparente varie selon le grade, et son hydrophilie permet d'absorber l'eau, ce qui accélère la désintégration.

En formulation, elle est privilégiée pour la fabrication de comprimés et gélules grâce à ses propriétés de compression directe, évitant une étape de granulation. Sa compatibilité avec de nombreux principes actifs en fait un excipient polyvalent<sup>39</sup>.

### **2.3.3 Lactose monohydraté**

Le lactose monohydraté est une forme cristalline du lactose contenant une molécule d'eau (monohydrate), obtenue à partir du lactosérum, un sous-produit laitier. En pharmacie, il sert principalement d'excipient grâce à sa compressibilité optimale et sa compatibilité avec de nombreux principes actifs. Ses fonctions incluent son rôle de diluant (augmentant le volume des comprimés/gélules pour les faibles doses de principe actif), d'agent de compression

(favorisant la formation de comprimés solides), de support pour inhalation (comme porteur dans les poudres sèches inhalables) et d'agent de lyophilisation (stabilisant les produits durant ce processus).

Sa formule est  $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ , avec une masse molaire de 360,32 g/mol. Il se présente sous forme de poudre blanche à blanc cassé, inodore, soluble dans l'eau froide mais pratiquement insoluble dans l'éthanol à 95 %. Son pH en solution aqueuse à 2 % varie entre 5,0 et 8,0. Sa densité apparente est d'environ 0,341 g/ml, et il brunît entre 190–200 °C avant de carboniser à 225–230 °C. Sa faible hygroscopicité assure une stabilité optimale<sup>40</sup>.

### 2.3.4 Croscarmellose sodique

La croscarmellose sodique est un polymère réticulé dérivé de la carboxyméthylcellulose sodique, se présentant sous forme de poudre blanche, fibreuse et fluide. En pharmacie, elle agit principalement comme superdésintégrant dans les comprimés et gélules, accélérant leur désintégration dans le tractus gastro-intestinal pour améliorer la biodisponibilité des principes actifs.

Sa formule est  $C_{28}H_{30}Na_8O_{27}$ , avec une masse molaire de 982,44 g/mol. Elle se caractérise par son aspect de poudre blanche à grisâtre, hygroscopique, pratiquement insoluble dans l'eau, l'acétone, l'éthanol anhydre et le toluène. Son pH en suspension à 1 % se situe entre 5,0 et 7,0, avec un volume de sédimentation de 10,0 à 30,0 mL. Son degré de substitution varie de 0,60 à 0,85 (substance sèche), et sa capacité à absorber plusieurs fois son poids en eau favorise le gonflement et la fragmentation rapide des comprimés.

Elle est utilisée dans les comprimés/gélules (comme superdésintégrant), les comprimés orodispersibles (désintégration buccale sans eau) et les comprimés à croquer (désintégration gastrique efficace). Efficace à des concentrations faibles (0,5 % à 5 % en poids), elle est compatible avec une grande variété de principes actifs et d'autres excipients<sup>41</sup>.

### 2.3.5 Carbonate de calcium

La formule brute :  $CaCO_3$ . Poudre blanche inerte. Il est largement utilisé comme excipient en raison de ses propriétés physiques et chimiques favorables. Il sert principalement de diluant dans les comprimés et les gélules, améliorant la compressibilité et la stabilité des formes posologiques solides. De plus, il agit comme agent tampon, régulant le pH des formulations, et peut également être utilisé comme agent opacifiant dans les enrobages de comprimés<sup>42</sup>.

### 2.3.6 Hydroxypropylcellulose

L'hydroxypropylcellulose (HPC) est un dérivé non ionique de la cellulose, obtenu par étherification avec de l'oxyde de propylène. Elle est soluble dans l'eau froide, les alcools et de nombreux solvants organiques polaires. En pharmacie, elle sert de liant, d'agent épaississant, de stabilisant et d'agent filmogène dans des formes galéniques variées : comprimés, gélules, solutions ophtalmiques et formulations topiques.

Sa formule varie selon le degré de substitution. Elle se présente sous forme de poudre blanche à légèrement jaunâtre, avec un pH de 5,0 à 8,5 en solution à 1 %. Sa solubilité couvre l'eau froide, les alcools et les solvants organiques polaires, tandis que sa viscosité dépend du poids moléculaire et du degré de substitution.

En formulation, elle est employée dans les comprimés et gélules comme liant pour renforcer la cohésion des poudres et l'intégrité mécanique des comprimés. Dans les formulations liquides et semi-solides, elle agit comme épaississant et stabilisant, optimisant la viscosité des suspensions et gels. Pour l'enrobage de comprimés, elle forme un film protecteur contre l'humidité et masque les goûts désagréables. En ophtalmologie, elle améliore la lubrification et prolonge le temps de contact des médicaments avec l'œil grâce à ses propriétés épaississantes. Efficace à faibles concentrations, elle est compatible avec une large gamme de principes actifs<sup>43</sup>.

### 2.3.7 Polysorbate

Le polysorbate 80, également appelé Tween 80 ou polyoxyéthylène (20) sorbitan monooléate, est un tensioactif non ionique synthétique utilisé comme excipient pharmaceutique pour ses propriétés émulsifiantes, solubilisantes et stabilisantes. Il est obtenu par estérification du sorbitan avec de l'acide oléique, suivie d'une éthoxylation avec 20 unités d'oxyde d'éthylène. Sa formule chimique est  $C_{64}H_{124}O_{26}$ , avec une masse molaire d'environ 1 310 g/mol.

Sur le plan physico-chimique, il se présente sous forme d'un liquide visqueux de couleur ambre, avec une densité d'environ 1,1 g/mL à 25 °C. Il est miscible dans l'eau, l'éthanol et divers solvants organiques. Sa concentration micellaire critique (CMC) est d'environ 0,012 mM en eau pure<sup>44</sup>.

### 2.3.8 Opadry blanc

Le système Opadry® Blanc, développé par Colorcon, est une solution prête à l'emploi pour l'enrobage filmogène des formes pharmaceutiques solides (comprimés, gélules). Basé sur une

solution aqueuse de polyvinyle alcool, il permet un enrobage esthétique et protecteur en une seule étape. Contenant du dioxyde de titane comme opacifiant principal, il confère une couleur blanche uniforme et éclatante, masque le goût des principes actifs et facilite le marquage des comprimés. Ses propriétés incluent l'amélioration de la stabilité des couleurs, une protection contre l'humidité, et une application rapide et homogène grâce à sa formulation optimisée. Ce système est idéal pour les productions industrielles nécessitant efficacité et qualité visuelle constante<sup>45</sup>.

**Tableau 1: Excipients utilisés dans la fabrication de l'Atorvastatine 80mg**

<b>Excipient</b>	<b>Rôle</b>
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Cellulose microcristalline	Agent liant
Lactose monohydraté	Diluant
Croscarmellose sodique	Améliorant la biodisponibilité de substances actives
Carbonate de calcium	Colorant
Hydroxypropylcellulose	Gélifiant
Polysorbate 80	Détergent non ionique
Opadry blanc	Protège contre l'humidité

## **2.4 Mode d'action d'Atorvastatine LDM® 80mg**

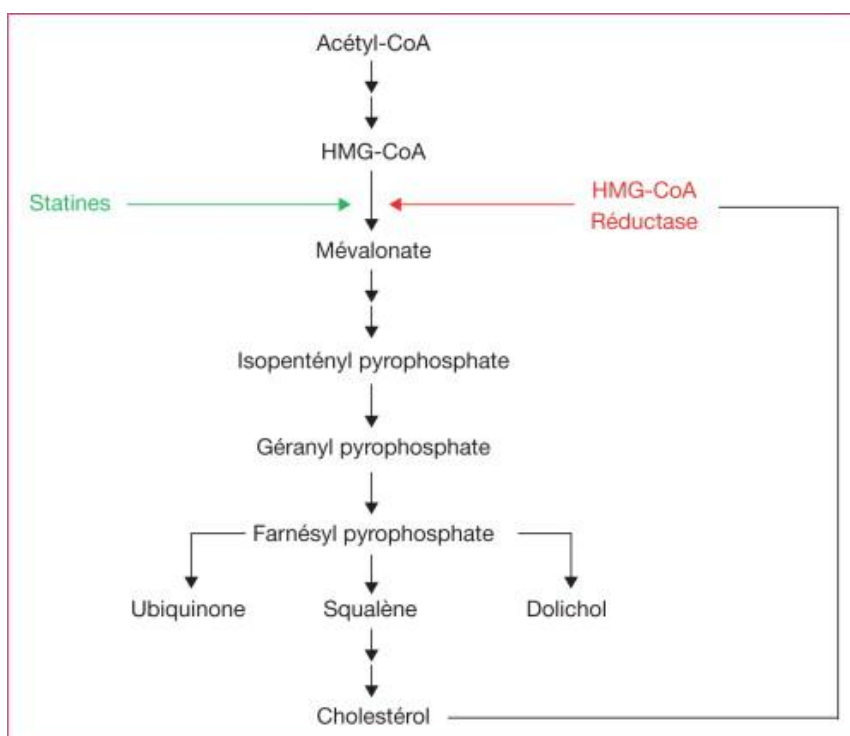
L'Atorvastatine agit comme un inhibiteur compétitif et sélectif de l'enzyme HMG-CoA réductase, qui régule la transformation métabolique du 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A en mévalonate, une étape clé dans la production de stérols, notamment le cholestérol.

Dans le foie, les triglycérides et le cholestérol synthétisés sont intégrés aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL), puis libérés dans le plasma pour distribution aux tissus périphériques. Les lipoprotéines de basse densité (LDL), issues des VLDL, sont

principalement dégradées via des récepteurs spécifiques aux LDL situés à la surface des cellules.

En inhibant l'HMG-CoA réductase, l'Atorvastatine réduit la synthèse hépatique du cholestérol, diminuant ainsi son taux sanguin et celui des lipoprotéines plasmatiques. Elle stimule également l'expression des récepteurs LDL sur les hépatocytes, favorisant leur captation et leur dégradation. Ce mécanisme entraîne une réduction de la production des LDL et du nombre de particules LDL circulantes.

De plus, le traitement induit une activation durable des récepteurs LDL et améliore la qualité des particules LDL résiduelles, contribuant à une meilleure gestion du profil lipidique<sup>46</sup> comme le présente la **figure 4**.



**Figure 4: Mécanisme responsable de l'effet hypocholestérolémiant des statines**

### 2.5 Effets indésirables

L'Atorvastatine, comme tout médicament, peut provoquer des réactions indésirables, variables en fréquence et en gravité. L'Atorvastatine peut provoquer des effets indésirables, parfois graves. En cas de réaction allergique sévère (gonflement du visage, difficultés respiratoires) ou de douleurs musculaires intenses avec fièvre (risque de lésions rénales), il faut arrêter le traitement et consulter en urgence.



Des problèmes hépatiques (jaunisse, saignements anormaux) sont possibles mais très rares. Les effets fréquents incluent maux de tête, troubles digestifs (nausées, diarrhée), douleurs articulaires et augmentation de la glycémie (surveillance nécessaire chez les diabétiques). Des symptômes moins courants (vertiges, éruptions cutanées, pancréatite) ou rares (troubles visuels, lésions tendineuses) peuvent survenir. Les statines, en général, sont associées à un risque accru de diabète en cas de facteurs préexistants (obésité, hypertension). Il faut signaler tout effet inhabituel au médecin ou via le portail de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) pour améliorer la sécurité du médicament<sup>47</sup>.

### 3 Fabrication

La fabrication d'un médicament peut durer de quelques mois à plusieurs années, selon le type de médicament et son mécanisme d'action. Les principales étapes incluent la synthèse de la substance active, la formulation pharmaceutique, la production de la forme galénique finale, ainsi que le conditionnement et l'emballage<sup>46</sup>.

#### 3.1 Fabrication d'un médicament (comprimé enrobés)

La fabrication des médicaments, en particulier des comprimés pelliculés, est un processus complexe et essentiel dans l'industrie pharmaceutique. Les comprimés pelliculés sont des formes solides de médicaments utilisées pour administrer des principes actifs de manière pratique et efficace. Ces comprimés sont recouverts d'un film protecteur qui protège les ingrédients actifs de l'humidité et de la lumière, tout en permettant un contrôle de la libération du médicament dans l'organisme. Le processus de fabrication comprend plusieurs étapes, telles que la préparation des matières premières, la compression et le pelliculage, chacune devant être soigneusement contrôlée pour garantir la qualité et l'efficacité du produit final<sup>47</sup>.

##### 3.1.1 Les comprimés

Les comprimés sont « des préparations, de consistance solide, contenant chacun une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs et sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules<sup>48</sup> ».

On distingue trois principales voies de fabrication :

- Compression directe.
- Compression indirecte : compression après granulation par voie humide ou sèche.

### 3.1.2 Stockage des matières premières

Les matières premières à usage pharmaceutique sont fabriquées et stockées selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme le présente la **figure 5**, puis distribuées selon les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD). Il est recommandé aux fabricants de médicaments de s'approvisionner en matières premières de préférence auprès de fournisseurs agréés.

Après la réception de la matière première le gestionnaire de stock doit préparer une fiche de réception ainsi qu'une fiche de contrôle qui doivent être remises au laboratoire de contrôle qualité. Ce dernier intervient à ce niveau-là pour effectuer un plan d'échantillonnage afin d'analyser la matière et confirmer sa conformité selon les différents protocoles d'analyse.

Les matières premières peuvent se comprimer directement sans passer par un traitement préliminaire (granulation) si :

- Elles ont la forme cristalline désirée.
- Présentent la bonne taille des cristaux.
- Si elles sont en quantité suffisante et présente de bonnes propriétés technologiques.

Dans ce cas on passe directement à l'étape de la pesée (PA+ excipients) en utilisant une balance puis au mélange qui consiste à rendre aussi homogène que possible une association de plusieurs poudres, c'est-à-dire que chaque fraction prélevée au hasard doit contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation. Pour finir avec la compression Dans ce cas on passe directement à l'étape de la pesée (PA+ excipients) en utilisant une balance puis au mélange qui consiste à rendre aussi homogène que possible une association de plusieurs poudres, c'est-à-dire que chaque fraction prélevée au hasard doit contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation. Pour finir avec la compression <sup>49</sup>.



**Figure 5: Salle de stockage des matières premières LDM**

### 3.2 Différentes étapes de fabrication d'un comprimé enrobés

#### 3.2.1 Pesée

La pesée constitue une étape essentielle et particulièrement sensible dans le processus de fabrication d'un médicament. Elle doit être réalisée dans des conditions de stérilité maximale, car la salle de pesée influence de manière significative l'ensemble du processus de production.

La conception et l'équipement des salles de pesée peuvent varier selon les pratiques spécifiques à chaque établissement pharmaceutique. Toutefois, certaines exigences restent constantes, notamment la mise en place d'une circulation unidirectionnelle du personnel et des matières premières, la séparation stricte entre les produits dangereux et non dangereux, ainsi qu'une distinction claire entre les zones de stockage et de fabrication<sup>50</sup>.

La **figure 6** illustre la salle de pesée du laboratoire LDM, mettant en évidence l'organisation rigoureuse de cet espace, ainsi que les équipements utilisés pour assurer la précision des pesées et le respect des conditions d'hygiène décrites précédemment.



**Figure 6: Salle de pesée LDM**

Cette étape consiste à peser avec précision les quantités requises de matières premières (principes actifs et excipients), à les conditionner dans des sacs transparents, à les étiqueter correctement, puis à les transférer vers l'étape suivante à l'aide d'élévateurs spécialisés.

#### 3.2.2 Tamisage

Le tamisage consiste à séparer les particules d'une poudre en fonction de leur taille, en les faisant passer à travers un tamis dont les mailles permettent de retenir les particules plus grosses, tandis que celles de taille inférieure passent à travers. Cette opération permet

également de déterminer la granulométrie de la poudre, ce qui peut avoir un impact significatif sur sa compressibilité<sup>51</sup>.

### 3.2.3 Granulation

Le but de la granulation est de transformer des particules de poudre, qu'elles soient cristallines ou amorphes, en agrégats solides d'une résistance et porosité variables, appelés particules granulées. Cette opération intervient dans la fabrication de diverses formes pharmaceutiques.

La granulation intervient dans la fabrication de plusieurs formes pharmaceutiques. Le granulé constitue un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés, mais il peut aussi être utilisé directement, soit sous formes multidoses, soit réparti en doses unitaires telles que gélules, sachets ou paquets<sup>52</sup>.

La **figure 7** présente la salle de granulation du laboratoire LDM, illustrant les installations et équipements utilisés pour réaliser les opérations de granulation.



**Figure 7: Salle de granulation LDM**

Il existe deux types de granulation : granulation par voie humide et par voie sèche.

#### 3.2.3.1 Granulation par voie humide

C'est une technique conventionnelle largement employée dans l'industrie pharmaceutique. Elle repose sur l'agrandissement des particules de poudre par agitation et collision, combinée à la pulvérisation d'un liquide mouillant. Ce processus permet la formation de liaisons entre les particules grâce à des "ponts liquides", qui, après séchage, deviennent des ponts solides assurant la cohésion de l'ensemble<sup>53</sup>.

### 3.2.3.2 Granulation sèche

Cette technique consiste à comprimer la poudre ou les granulés à l'aide d'une presse ou d'un granulateur à rouleaux, sans recourir à un liquide. Cette méthode est fréquemment utilisée pour les produits nécessitant une libération rapide des principes actifs, car elle permet d'obtenir des granulés plus durs et plus résistants à la dégradation<sup>54</sup>.

### 3.2.4 Mélange

Le mélange des composants peut s'effectuer selon différentes méthodes, en fonction des propriétés des ingrédients et des exigences particulières du médicament. Parmi les techniques les plus utilisées, on retrouve le mélange à sec et le mélange humide.

#### 3.2.4.1 Mélange par voie sèche

Le mélange à sec consiste à combiner les ingrédients solides sans ajout de liquide, en utilisant diverses techniques telles que le mélange en tambour, le mélange de poudres, le mélange en vrac ou encore le mélange en lit fluidisé. Pour garantir une homogénéité optimale, des équipements spécifiques peuvent être employés, comme les mélangeurs à pales, à vis, à haute vitesse ou encore les mélangeurs à cône<sup>55</sup>.

#### 3.2.4.2 Mélange par voie humide

Dans le cas du mélange humide, les ingrédients solides sont combinés avec un liquide – souvent de l'eau ou une solution adaptée – afin de former une pâte ou une suspension. Ce type de mélange est généralement réalisé à l'aide d'équipements comme les mélangeurs à hélice, à pales, à agitation continue ou encore les mélangeurs fonctionnant sous vide<sup>56</sup>.

### 3.2.5 Compression

La compression a pour but de transformer la poudre en un comprimé solide à l'aide d'un poinçon supérieur qui s'enfonce dans la matrice. Ce processus est contrôlé soit par une charge définie, soit par un déplacement spécifique. Au début de la compression, les particules se réorganisent par glissement et rotation, ce qui permet de former une structure plus dense<sup>57</sup>.

La **figure 8** montre la salle de compression du laboratoire LDM, mettant en évidence les équipements utilisés pour la transformation des poudres en comprimés solides, conformément au principe de fonctionnement décrit précédemment.



**Figure 8: Salle de compression LDM**

Il existe principalement deux types de compression :

### **3.2.5.1 Compression directe**

La compression directe est une technique qui consiste à transformer la poudre en comprimés en réduisant le volume de la poudre, ce qui diminue la quantité d'air entre les particules et augmente la surface de contact entre elles, facilitant ainsi les liaisons inter partielles.

### **3.2.5.2 Compression indirecte**

La Compression indirecte est utilisée lorsque le principe actif est en faible quantité ou que la matière première présente de mauvaises propriétés technologiques. Dans ce cas, la matière nécessite un traitement spécial, appelé granulation, qui peut être soit sèche<sup>58</sup>.

### **3.2.6 Pelliculage**

Le pelliculage est une opération qui transforme un comprimé nu, obtenu après la compression, en un comprimé enrobé. Ce processus consiste à appliquer une fine couche de polymère autour du comprimé, d'une épaisseur variante entre 20 et 100  $\mu\text{m}$ , représentant environ 1 à 10 % du poids initial du comprimé. Lors de cette étape, la formulation d'enrobage est déposée sur les comprimés nus dans un plateau d'enrobage<sup>59</sup>.

La **figure 9** illustre la salle de pelliculage du laboratoire LDM, où les comprimés nus reçoivent une couche d'enrobage polymérique, conformément au procédé décrit ci-dessus.



**Figure 9: Salle de pelliculage LDM**

### 3.2.7 Conditionnement

Le conditionnement désigne l'ensemble des opérations qui transforment un produit semi-ouvré (ou produit en vrac) en un produit fini, en utilisant des matériaux de conditionnement. Il se divise en deux types selon son rôle vis-à-vis du produit semi-ouvré : le conditionnement primaire et le conditionnement secondaire<sup>60</sup>.

#### 3.2.7.1 Conditionnement primaire

Le conditionnement primaire désigne le type d'emballage qui entre en contact direct avec le médicament, tels que les flacons, les bouteilles, les seringues, les sachets, etc. Il est essentiel de sélectionner ces matériaux avec une grande attention afin d'éviter toute contamination du médicament par des substances chimiques ou des micro-organismes. Des tests de compatibilité sont souvent réalisés pour vérifier que les matériaux d'emballage ne réagissent pas avec le médicament et ne compromettent pas sa qualité<sup>61</sup>.

La **figure 10** montre la salle de conditionnement primaire du laboratoire LDM, illustrant les installations dédiées à l'emballage direct des comprimés, en accord avec les exigences de qualité et de sécurité mentionnées ci-dessus.





**Figure 10: Salle de conditionnement primaire LDM**

### **3.2.7.2 Conditionnement secondaire**

Le conditionnement secondaire désigne les emballages extérieurs, tels que les boîtes, étiquettes et notices. Ces emballages ont pour rôle de protéger le produit des dommages physiques, de la lumière, de l'humidité et des polluants environnementaux. En outre, ils fournissent des informations essentielles sur le produit, comme la posologie, les contre-indications et les effets secondaires, garantissant ainsi une utilisation correcte et sécuritaire du médicament.

Ce type de conditionnement joue également un rôle dans le soutien à l'adhérence au traitement. Par exemple, l'utilisation d'un emballage sous forme de plaquette (blister pack) peut aider à assurer une prise régulière des médicaments en offrant une indication visuelle claire pour la prise quotidienne<sup>62</sup>.

La **figure 11** présente la salle de conditionnement secondaire du laboratoire LDM, illustrant les équipements utilisés pour l'emballage externe des médicaments, ainsi que la préparation des boîtes, notices et étiquetages, conformément aux fonctions décrites ci-dessus.





Figure 11: Salle de conditionnement secondaire LDM

## 4 Contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique

### 4.1 Qualité

Selon la norme ISO 8402, la qualité correspond à l'ensemble des caractéristiques et des propriétés d'un produit ou d'un service qui répondent à des exigences explicites ou implicites<sup>62</sup>. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit la qualité d'un médicament par son efficacité et sa sécurité, en conformité avec les informations figurant sur l'étiquette ou celles qui ont été promues ou annoncées. Elle repose également sur le respect des spécifications relatives à son identité, sa pureté et ses autres caractéristiques. La qualité d'un médicament englobe l'ensemble de la chaîne de production, incluant les matières premières, les principes actifs, les excipients, ainsi que les étapes de fabrication, de conditionnement, de validation des méthodes analytiques et de contrôle de la stabilité<sup>63</sup>.

L'industrie pharmaceutique LDM a élaboré et instauré une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués répondent aux normes requises. Le système mis en œuvre englobe l'ensemble des étapes du développement du médicament, depuis sa conception jusqu'à sa mise sur le marché.

### 4.2 Assurance qualité

L'assurance qualité correspond à un système structuré visant à organiser et à superviser l'ensemble du processus, depuis l'acquisition d'une substance pharmaceutique jusqu'à sa transformation en produit fini destiné au consommateur<sup>64</sup>. Ce système est mis en place lorsqu'une entreprise souhaite garantir non seulement la qualité des médicaments, mais aussi

celle de l'ensemble des activités et services pharmaceutiques professionnels qui peuvent influencer cette qualité<sup>65</sup>. L'amélioration continue de la qualité est fréquemment représentée comme un cycle, souvent illustré par la roue de Deming ou cycle PDCA, qui se décline en quatre étapes :

- Plan (Planifier) : Préparer, planifier et comprendre le contexte (engagement et planification).
- Do (Réaliser) : Mettre en œuvre, exécuter et appliquer les actions prévues (implantation et exécution).
- Check (Vérifier) : Contrôler, suivre et évaluer les résultats obtenus (mesure et évaluation).
- Act (Agir) : Réagir, ajuster et améliorer sur la base des résultats (revue et amélioration)<sup>66</sup>.

### 4.3 Définition de la norme

Une norme est un document officiel élaboré par un organisme habilité. Elle établit un langage commun, uniformise les pratiques et en facilite la compréhension. Les normes jouent un rôle essentiel dans l'harmonisation des échanges commerciaux à l'échelle internationale. Parmi les plus reconnues figurent l'Afnor, le CEN, l'OASIS et, bien entendu, l'ISO.

#### 4.3.1 Normes ISO

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une organisation non gouvernementale et indépendante qui publie des normes internationales. Elle rassemble 161 membres, représentant chacun un organisme national de normalisation. Ses normes couvrent un vaste éventail d'activités<sup>67</sup>. Ils sont élaborés par des comités techniques composés d'experts issus des milieux industriels, techniques et économiques.

Dans l'industrie pharmaceutique, les normes encadrant les bonnes pratiques de management de la qualité sont regroupées dans les séries ISO 9000 :2000 et ISO 9000 :2008. Ces séries comprennent les normes ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004.

### 4.4 Gestion de système qualité

La gestion de la qualité est un concept global englobant tous les éléments, qu'ils soient individuels ou collectifs, susceptibles d'avoir un impact sur la qualité d'un produit. Elle regroupe l'ensemble des mesures mises en œuvre pour s'assurer que les médicaments

répondent aux exigences de qualité nécessaires à leur usage prévu. À ce titre, elle inclut les bonnes pratiques de fabrication<sup>68</sup>.

### 4.4.1 Bonnes pratiques de laboratoire

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) sont un ensemble de principes visant à garantir la qualité, la fiabilité, la traçabilité et la reproductibilité des essais non cliniques, notamment sur l'animal. Elles sont essentielles pour évaluer la sécurité et l'efficacité des substances chimiques ou biologiques dans les domaines de la santé et de l'environnement<sup>69</sup>. Les BPL soutiennent la réglementation des produits chimiques en s'appuyant sur des données scientifiques fiables issues d'études de laboratoire. Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) englobent l'ensemble des normes visant à garantir la qualité, la fiabilité et la traçabilité des études expérimentales. Elles couvrent le contrôle de la qualité, la gestion du personnel (organisation, responsabilités, formation), la documentation, le traitement des non-conformités, ainsi que la conformité des installations et équipements. Elles encadrent également la validation des méthodes d'analyse, les procédures de prélèvement, les études de stabilité, et la conduite des protocoles expérimentaux. L'objectif final est d'assurer la crédibilité des résultats produits, dans le respect de la santé humaine et de l'environnement<sup>70</sup>.

### 4.4.2 Bonnes pratiques de fabrication

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) constituent un système structuré de processus, de procédures et de documents. Elles s'inscrivent dans le cadre de l'assurance qualité et visent à garantir que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de manière cohérente et rigoureuse, conformément aux standards de qualité requis pour leur utilisation<sup>71</sup>.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définissent les règles à suivre pour garantir la qualité et la sécurité des médicaments, selon les normes internationales. Elles reposent sur dix principes essentiels : rédiger et suivre des procédures claires, documenter toutes les opérations en temps réel, valider les systèmes utilisés, concevoir des locaux adaptés, assurer une maintenance régulière, former le personnel, maintenir une hygiène stricte, contrôler chaque étape de la production, et réaliser des audits pour vérifier la conformité. L'objectif est d'assurer une fabrication constante, sécurisée et traçable des produits pharmaceutiques<sup>72</sup>.

### 4.4.3 Méthode des cinq M

L'assurance qualité a pour objectif d'assurer la conformité et la fiabilité des produits en maîtrisant les cinq facteurs clés identifiés par Ishikawa, connus sous le nom de méthode des 5 M comme les présente la **figure (12)** : Matière, Matériel, Main-d'œuvre, Méthode et Milieu.

- **Matière** : Veiller à la conformité des matières premières et des matériaux employés, en accordant une attention particulière aux éléments entrant dans le processus de production.
- **Matériel** : S'assurer que l'ensemble des équipements — machines, outils, matériel informatique, logiciels et technologies — est qualifié et correctement paramétré, afin d'éviter les dysfonctionnements, mauvais réglages ou défaillances logicielles.
- **Méthode** : Garantir la validation des méthodes appliquées, qu'il s'agisse des modes opératoires, de l'organisation des processus ou des activités de recherche et développement.
- **Main-d'œuvre** : Contrôler les interventions humaines afin de prévenir d'éventuelles défaillances telles que l'insuffisance de compétences, les lacunes en communication ou une formation inadaptée.
- **Milieu** : Veiller à ce que l'environnement de travail soit approprié, en maintenant des conditions optimales telles qu'une température adéquate et un niveau de propreté conforme<sup>73</sup>.

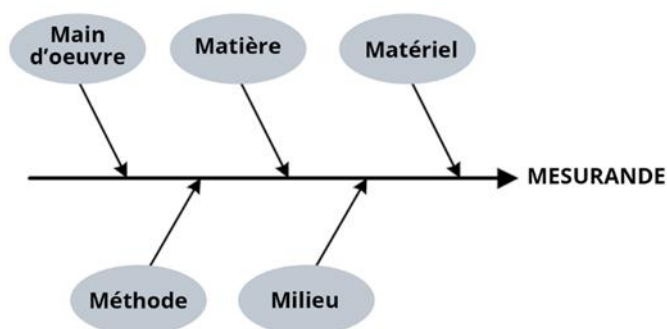


Figure 12: Diagramme de la méthode des 5M

## 4.5 Références de la qualité des médicaments

### 4.5.1 Pharmacopée

La pharmacopée est un recueil officiel destiné aux professionnels de la santé. Elle établit notamment :

- Les normes de pureté applicables aux matières premières et aux préparations utilisées dans la fabrication des médicaments.
- Les méthodes d'analyse requises pour assurer le contrôle de leur qualité.
- Il existe plusieurs versions de pharmacopées à travers le monde, telles que la Pharmacopée Américaine, Japonaise, Européenne, Britannique, Brésilienne, Indienne, entre autres<sup>74</sup>.

### 4.5.2 Pharmacopée européenne

La Pharmacopée européenne constitue une référence essentielle en matière de contrôle de la qualité des médicaments. Elle contribue à la protection de la santé publique en élaborant des monographies générales et spécifiques, ainsi que d'autres textes réglementaires.

Ces documents encadrent la fabrication des produits de santé et garantissent leur contrôle de qualité tout au long de leur cycle de vie. Ils s'appliquent sur l'ensemble du territoire des pays membres<sup>75</sup>.

### 4.6 Autorisation de la mise sur marché (AMM)

Ce document officiel, délivré par l'autorité de régulation compétente dans le secteur pharmaceutique, autorise la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit<sup>76</sup>. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) atteste de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du produit. Elle contient des informations détaillées sur la composition et la formulation, l'identification des substances actives, leur équivalence chimique, ainsi que sur les modalités d'emballage, la durée de conservation et l'étiquetage<sup>76</sup>.

### 4.7 Contrôle qualité des médicaments

Le contrôle qualité des médicaments regroupe un ensemble de procédures visant à vérifier que les médicaments produits ou commercialisés par une entreprise respectent les normes du marché, les réglementations en vigueur, les attentes des clients ainsi que les spécifications définies dans le cahier des charges de l'entreprise<sup>64</sup>.

### 4.8 Système de documentation

Un système documentaire désigne un ensemble structuré et organisé de documents variés, reflétant les structures formelles propres au secteur industriel<sup>77</sup>.

### 4.8.1 Composants du système documentaire

LDM s'appuie sur divers outils pour structurer et formaliser ses pratiques, tels que les protocoles, procédures, registres (log books) et fiches de traçabilité.

#### 4.8.1.1 Procédures

Les procédures définissent un processus global, un mode d'organisation et de fonctionnement. Elles précisent les grandes étapes à suivre pour accomplir une tâche, répartissent les responsabilités de chacun, et renvoient à des protocoles et enregistrements associés.

#### 4.8.1.2 Protocoles

Les protocoles décrivent de manière précise les techniques à appliquer ou les consignes à respecter. Ils peuvent détailler une tâche spécifique ou approfondir un aspect particulier d'une procédure. Ils spécifient également les ressources nécessaires (matériels et méthodes) pour réaliser l'opération.

#### 4.8.1.3 Fiches techniques

Elles exposent de façon méthodique et chronologique les différentes étapes à suivre pour réaliser une tâche ou un acte de soin.

#### 4.8.1.4 Enregistrements

Ils assurent la traçabilité de l'exécution des procédures et protocoles. Ils servent également de preuve de la réalisation d'une activité ou des résultats obtenus<sup>77</sup>.

#### 4.8.1.5 Echantillonnage

L'échantillonnage est une étape essentielle qui consiste à prélever une petite partie d'un lot pour analyse. Des tests menés sur des échantillons non représentatifs ne permettent pas de tirer des conclusions fiables sur l'ensemble du lot. Ainsi, un échantillonnage rigoureux et approprié constitue une composante clé du système d'assurance qualité<sup>78</sup>. Les substances à échantillonner peuvent être classées dans les catégories suivantes :

- **Récipients, matériaux et étiquetage** : cela inclut les contenants, les matériaux d'emballage et les étiquettes utilisés.
- **Substances en vrac** : l'échantillonnage concerne les matières premières, telles que les excipients et les principes actifs, qui peuvent se présenter sous différentes formes (solide, liquide ou pâteuse).
- **Médicaments à différents stades de fabrication** : l'échantillonnage s'effectue sur les produits en cours de fabrication, ainsi qu'avant ou après leur conditionnement<sup>79</sup>.

### 4.9 Contrôle sur les matières première

Lors de la réception des matières premières, qu'il s'agisse de principes actifs ou d'excipients, il est impératif de vérifier la conformité des produits afin de détecter d'éventuelles anomalies telles que : la dégradation des matériaux due à des facteurs externes, la présence de composants non identifiés ou encore l'évolution des normes réglementaires. Cette étape de contrôle qualité est essentielle dans le processus de réception. En cas de non-conformité, une enquête est menée pour identifier l'origine du problème et définir une solution appropriée<sup>80</sup>.

Les analyses en laboratoire s'inscrivent dans le cadre des bonnes pratiques de fabrication (BPF), dont les exigences sont précisées dans la réglementation correspondante. Le contrôle qualité des matières premières et des substances actives inclut la vérification de leur identité, de leur pureté et de leur teneur, conformément aux méthodes de la pharmacopée ou aux spécifications du fabricant.

### 4.10 Contrôle en cours de développement (IPC)

#### 4.10.1 Contrôle au cours de la granulation

##### ➤ Calibrage

L'efficacité du procédé de granulation repose sur le suivi continu de la taille des particules, ce qui permet d'identifier les points finaux du processus, de contrôler avec précision la distribution granulométrique, d'assurer un traitement continu efficace et de surveiller en temps réel la présence de particules fines. Les spécifications de taille des particules influencent plusieurs caractéristiques de performance essentielles, telles que la solubilité, la biodisponibilité et l'aptitude au traitement. Le contrôle des particules fines peut s'avérer nécessaire, car elles peuvent impacter les performances des procédés en amont, garantir la sécurité du produit final ou maintenir les niveaux de poussière dans des limites acceptables. Ce contrôle est réalisé à l'aide d'un tamis dont le diamètre est précisément défini par un protocole spécifique<sup>81</sup>.

##### ➤ Mesure de la teneur en eau

La teneur en humidité influence directement l'aptitude au traitement, la durée de conservation, la fonctionnalité et la qualité globale du produit on mesure la teneur en eau par un dessiccateur IR comme le présente la **figure 13**. Il est donc essentiel de la mesurer avec précision afin d'assurer la conformité et la performance du produit final. Cette mesure s'effectue généralement par des méthodes thermogravimétriques, telles que la détermination

de la perte à la dessiccation. Concrètement, l'échantillon est chauffé et la diminution de son poids, due à l'évaporation de l'eau, est enregistrée. Ce test est réalisé aux différentes étapes de la granulation : au début, au milieu et à la fin , afin d'identifier la température de séchage



optimale<sup>82</sup>.

**Figure 13: Dessiccateur IR**

### 4.10.2 Contrôle au cours la compression

#### ➤ Uniformité de masse

Le test d'uniformité de masse des comprimés nus vise à garantir que la répartition du mélange initial de poudres ou de granulés en unités de dose (par comprimé) est suffisamment précise et homogène. Cela permet d'assurer une qualité constante et une teneur uniforme en principe actif tout au long du processus de fabrication d'un même lot. Ce test, recommandé par la Pharmacopée, est utilisé pour vérifier l'homogénéité des formulations unidoses de comprimés nus. Concrètement, l'essai consiste à s'assurer que les poids individuels d'un nombre défini de comprimés prélevés dans un même lot se situent dans une plage étroite autour du poids moyen calculé sur l'échantillon<sup>83</sup>.

#### ➤ Test de désagréation

Les tests de désagréation permettent de s'assurer que la vitesse de décomposition du comprimé ne constitue pas le facteur limitant la libération du principe actif qu'il renferme. Appliqué aux comprimés nus, ce test vise à évaluer leur capacité à se désintégrer dans un milieu liquide, dans un délai déterminé et sous des conditions expérimentales strictement définies. Il fait partie des essais de « disponibilité in vitro », destinés à vérifier la libération effective du principe actif contenu dans le comprimé<sup>84</sup>. L'appareillage de ce teste présente dans la **figure 14**.





**Figure 14: Appareil de désagréation**

### ➤ Test de dureté ou résistance à la rupture

Ce test consiste à appliquer une force de compression afin d'évaluer la solidité mécanique d'un comprimé. Il permet de vérifier que le comprimé possède une résistance suffisante pour éviter toute casse lors de la manipulation ou au cours des étapes ultérieures de production. La dureté est déterminée en mesurant la force nécessaire, appliquée radialement, pour provoquer la rupture du comprimé par écrasement. Cette mesure est réalisée à l'aide d'un appareil appelé duromètre<sup>32</sup> comme le présente la **figure 15**.



**Figure 15: Duromètre**

### ➤ Test de friabilité

Ce test a pour objectif d'évaluer la friabilité des comprimés non enrobés dans des conditions définies. Il s'agit d'examiner la tendance des comprimés à subir des détériorations superficielles, telles que des abrasions, des fissures ou des éclats, lorsqu'ils sont exposés à des chocs mécaniques ou à des frottements. Cette évaluation permet de vérifier la résistance des comprimés face aux contraintes rencontrées durant les étapes de conditionnement, d'enrobage éventuel et de transport<sup>85</sup>.

Selon la Pharmacopée Européenne, la friabilité est déterminée soit par la mesure de la variation de la distribution granulométrique d'un échantillon de particules soumis à des oscillations normalisées, soit par l'estimation de la perte de masse maximale d'un échantillon de comprimés soumis à des chutes répétées dans un tambour rotatif standard.

### ➤ Test d'uniformité des dimensions

Ce test consiste à utiliser un pied à coulisse comme le présente la **figure 16** pour mesurer les dimensions des comprimés, telles que l'épaisseur et le diamètre, en fonction de leur forme. La variation des dimensions permet d'évaluer l'uniformité de taille entre les comprimés issus



d'un même lot<sup>86</sup>.

**Figure 16: Pied de coulisse**

### 4.10.3 Contrôle au cours de pelliculage

#### ➤ Uniformité de pelliculage

Vérifier le dosage du principe actif après l'enrobage permet de s'assurer que le comprimé n'a subi aucune modification et qu'il est conforme pour passer à l'étape suivante<sup>87</sup>.

### 4.10.4 Contrôle lors du conditionnement primaire

#### ➤ Test d'étanchéité

Ce test est réalisé à l'aide d'un dispositif de détection de fuites (cloche) comme le présente la **figure (17)**, spécifiquement conçu pour évaluer l'étanchéité des produits pharmaceutiques. Il utilise le bleu de méthylène et sert principalement à contrôler l'intégrité des blisters<sup>88</sup>.



**Figure 17: Appareil d'étanchéité Cloche**

### 4.10.5 Contrôle physico-chimique du produit fini

Une fois le conditionnement secondaire achevé, les produits finis sont soumis à une inspection rigoureuse au sein du laboratoire de contrôle qualité physico-chimique. Cette étape est essentielle avant la libération des lots. Plusieurs essais sont réalisés, parmi lesquels : le test de dissolution, l'uniformité des préparations unidoses, l'analyse des substances apparentées, le dosage par HPLC, ainsi que l'identification du principe actif<sup>89</sup>.

#### ➤ Test de dissolution

La dissolution d'un échantillon est un phénomène physico-chimique au cours duquel un mélange homogène se forme par l'association d'un solvant et d'un soluté<sup>91</sup>. Les tests de dissolution appliqués aux comprimés constituent un outil essentiel dans le développement pharmaceutique et le contrôle de la qualité des médicaments. Ils font partie intégrante des essais de stabilité nécessaires lors du processus de développement, ainsi que pour le suivi de la qualité des produits finis. Ces tests permettent d'évaluer la biodisponibilité de l'ingrédient actif (API), d'analyser le mécanisme de dissolution du médicament, et de déterminer les propriétés influençant directement son absorption dans l'organisme<sup>90</sup>.

#### 🚧 Appareillage

Conformément à la Pharmacopée européenne, l'équipement utilisé pour les essais de dissolution des comprimés se compose de six ou sept béciers en verre à fond hémisphérique, munis de couvercles amovibles, disposés dans un bain thermostatique maintenu à  $+37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Des pales d'agitation, parfaitement centrées et équilibrées, assurent l'agitation sans provoquer de vibrations. Chaque palette ou panier peut être inséré ou retiré individuellement

pour faciliter le nettoyage, le remplacement et la manipulation des échantillons<sup>91</sup>.comme le présente la **figure 18**.



**Figure 18: Appareil à palettes**

### ➤ **Teste de substance apparentée**

De nombreuses monographies ont évalué des substances apparentées pour toute molécule organique issue de la synthèse chimique ou présentant un potentiel de danger. Il peut s'agir de précurseurs synthétiques, d'intermédiaires de fabrication ou de produits de dégradation. Une fois ces substances identifiées, un seuil acceptable est défini pour leur présence dans

Les médicaments<sup>92</sup>. L'objectif des tests de substances apparentées est de détecter la présence d'impuretés indésirables, qu'elles soient toxiques ou non<sup>93</sup>. Les substances apparentées se classent en deux catégories :

**\_Impuretés spécifiées :** ce sont celles retrouvées dans les lots actuels de substances actives utilisées dans les médicaments autorisés. Elles disposent chacune d'un critère d'acceptation spécifique.

**\_Impuretés non spécifiées :** pour ces impuretés, des critères d'acceptation basés sur des seuils d'identification sont généralement appliqués.

Pour détecter les substances apparentées, on utilise principalement des techniques de séparation, parmi lesquelles :

- Chromatographie sur couche mince (CCM) ;
- Chromatographie liquide (CL) ;
- Chromatographie en phase gazeuse (CPG) ;
- Électrophorèse capillaire<sup>94</sup>.

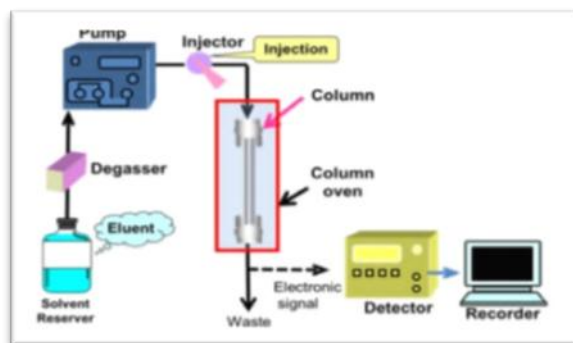
## ➤ Dosage de principe actif

Le test de dosage du principe actif permet de vérifier que la quantité moyenne de substance active, déterminée sur un ensemble de comprimés provenant d'un même lot, se situe dans l'intervalle de concentration spécifié par la Pharmacopée. Cette vérification garantit l'obtention de l'effet thérapeutique attendu. La méthode d'analyse la plus recommandée par la Pharmacopée est la chromatographie liquide à haute performance (HPLC)<sup>84</sup>.

### ✚ Principe de l'HPLC

Au cours des dix dernières années, la chromatographie liquide à haute performance a largement supplanté de nombreuses méthodes spectroscopiques ainsi que la chromatographie en phase gazeuse pour les analyses quantitatives et qualitatives.

L'HPLC est une technique analytique qui exploite l'affinité naturelle des composés vis-à-vis de deux phases : une phase mobile et une phase stationnaire. Une pompe assure un flux continu de solvant dans lequel l'échantillon dissous est introduit. Lorsque l'échantillon pénètre dans la colonne analytique contenant la phase stationnaire, les analytes présents dans le mélange sont séparés en fonction de leur affinité pour les particules qui tapissent la colonne. Une fois séparés, les composants de l'échantillon traversent différents détecteurs. La réponse du détecteur ainsi que le temps de rétention du composé cible sont ensuite comparés à ceux d'une substance de référence<sup>94</sup> comme le présente la **figure 19**.



**Figure 19: Principe d'une chaîne d'HPLC**

La phase mobile, prélevée dans un flacon, circule de façon continue à travers les différents composants du chromatographe : l'injecteur, la colonne placée dans le four à température constante, puis le détecteur. Le signal généré par le détecteur est amplifié et enregistré au fil du temps.

### Réservoir de la phase mobile

La phase mobile est généralement contenue dans une bouteille en verre, équipée d'un tube plongeant terminé par un filtre en téflon. Si nécessaire, un dégazage est effectué par agitation et la conservation se fait sous une atmosphère d'hélium pour éviter toute contamination par les gaz dissous.

#### ➤ Identification de principe actif

L'identification des principes actifs contenus dans un médicament repose sur l'analyse qualitative de ses constituants par des méthodes physico-chimiques adaptées aux substances recherchées. Ce test permet de vérifier que le médicament contient bien le principe actif spécifié par le fabricant et de détecter d'éventuelles contrefaçons en cas de substitution<sup>84</sup>. Parmi les techniques d'identification couramment citées dans les pharmacopées, on retrouve :

### Spectroscopie infrarouge (IR)

Cette méthode rapide permet d'identifier les groupes fonctionnels des molécules présentes dans un échantillon (solide, liquide, ou plus rarement gazeux) comme le présente la **figure 20**. Elle repose sur l'absorption de rayonnements infrarouges par l'échantillon, dans une gamme



de longueurs d'onde comprise entre 1 et 50  $\mu\text{m}$ <sup>32</sup>.

**Figure 20: Appareil infrarouge**

#### ➤ Uniformité de préparation unidose

Les comprimés doivent répondre aux exigences du test d'homogénéité pour les formes à dose unique. Ce test, récemment introduit dans les pharmacopées européenne et américaine,

remplace — sauf exception dûment justifiée et approuvée — les essais d'uniformité de teneur et d'uniformité de masse.

Selon la quantité et la proportion de principe actif contenu dans chaque comprimé, le contrôle de l'uniformité s'effectue soit par un test de teneur, soit par un test de variation de masse<sup>94</sup>.

### 4.10.6 Contrôle microbiologique

Le contrôle microbiologique constitue une étape essentielle du contrôle qualité lors de la fabrication d'un médicament. Il s'applique à toutes les phases de la production, depuis les matières premières jusqu'au produit final. Cette analyse vise soit à détecter et identifier des micro-organismes spécifiques (approche qualitative), soit à quantifier certains groupes bactériens présents dans un échantillon (approche quantitative)<sup>95</sup>.

Lors de la fabrication, du conditionnement, de la conservation et de la distribution des préparations pharmaceutiques, il est essentiel de mettre en œuvre des mesures rigoureuses pour garantir la qualité microbiologique des produits. Ces préparations se répartissent en deux grandes catégories :

#### **\_Catégorie 1 : Produits devant obligatoirement être stériles**

Cette catégorie regroupe les formes pharmaceutiques destinées à l'administration parentérale, oculaire, locale ou respiratoire. Pour les formes parentérales et oculaires, l'absence totale de microorganismes, particules et endotoxines doit être vérifiée. Pour les autres formes, un contrôle microbiologique est exigé, incluant un dénombrement maximal de 100 UFC/g ou ml de germes aérobies viables, ainsi que l'absence d'entérobactéries, de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Staphylococcus aureus*.

#### **\_Catégorie 2 : Produits non nécessairement stériles**

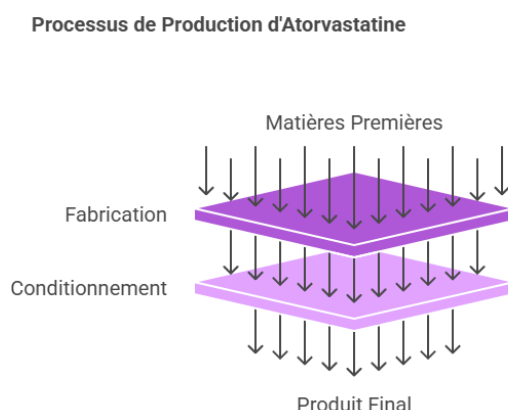
Les préparations administrées par voie orale ou rectale doivent respecter des normes microbiologiques strictes : un maximum de 1000 bactéries et 100 moisissures ou levures par gramme ou millilitre, avec absence d'*Escherichia coli* dans 1 g ou 1 ml. Pour les médicaments à base de plantes (composés uniquement de drogues végétales), les limites sont plus élevées : jusqu'à 10 000 bactéries totales, 100 entérobactéries ou autres Gram-négatives par gramme ou millilitre, absence de *Salmonella* dans 10 g ou 10 ml, et absence d'*E. coli* et de *Staphylococcus aureus* dans 1 g<sup>96</sup>.

## **Chapitre 2 : Matériels et méthodes**



## 1 Production de l'Atorvastatine LDM® 80mg avec le contrôle physicochimique au cours de fabrication (IPC)

Ce médicament est produit depuis sa matière première initiale jusqu'au produit final sous une surveillance stricte et selon les normes internationales européennes et mondiales, et par des travailleurs professionnels expérimentés.



**Figure 21: Etapes de production d'Atorvastatine LDM 80mg**

### 1.1 Etapes de fabrication d'Atorvastatine LDM® 80mg

La production de l'Atorvastatine LDM® 80mg s'effectue en plusieurs étapes distinctes. Après chaque phase de fabrication, des analyses physico-chimiques sont systématiquement réalisées pour s'assurer de la qualité du médicament.

#### 1.1.1 Conditions nécessaires dans les salles de fabrications

Avant d'entamer chaque phase de fabrication, le superviseur doit impérativement s'assurer que tout résidu de matériau ou document relatif au produit précédent a été retiré des équipements et des locaux. Il est ensuite tenu de procéder au nettoyage complet des équipements et des espaces de travail, et de vérifier l'identification correcte du local ainsi que des machines utilisées. Une fois ces vérifications effectuées, il doit apposer les étiquettes appropriées telles que « nettoyé » et « salle en utilisation ».

Par ailleurs, le superviseur doit remplir les registres de suivi des opérations (log books), et s'assurer que les équipements de production ont bien été qualifiés. Il doit aussi vérifier les

paramètres ambiants du local, notamment la température, l'humidité et la pression différentielle. En cas de détection d'une anomalie, celle-ci doit être signalée immédiatement au responsable, et les opérations doivent être suspendues si nécessaire.

De plus, il est essentiel d'inspecter la propreté et l'intégrité des contenants des matières premières reçues, et de confirmer la qualification de tout le personnel impliqué dans l'opération. Enfin, l'autorisation du service Assurance Qualité (AQ) doit impérativement être obtenue avant de poursuivre chaque étape du processus de fabrication.

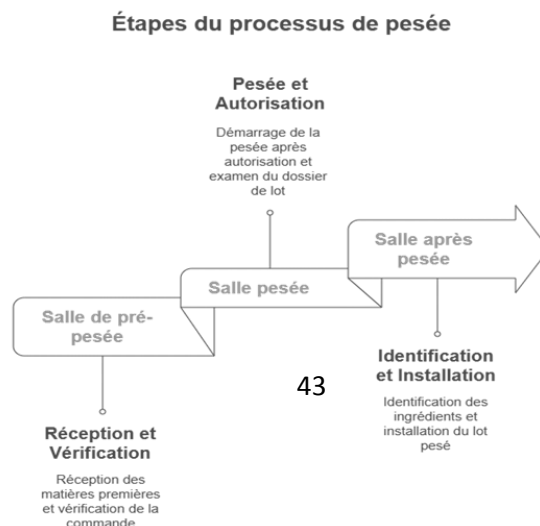
### 1.1.2 Pesée

La pesée représente la première étape et l'une des plus critiques dans le processus de fabrication des médicaments. Elle joue un rôle central dans la chaîne de production et requiert le respect rigoureux des conditions aseptiques.

Dans la salle dédiée à cette opération, les matières premières, qu'il s'agisse du principe actif ou des excipients, sont soigneusement pesées, étiquetées, validées, puis libérées pour la fabrication. Cette libération ne peut être effectuée qu'après la réception et la vérification complète des documents obligatoires relatifs au lot concerné.

Parmi ces exigences figurent : la qualification du matériel utilisé (notamment les balances), l'étalonnage régulier de ces balances, ainsi que la validation des lots réceptionnés. Une attention particulière est également portée à l'environnement de la salle, avec des paramètres strictement contrôlés : une température maintenue entre 15 °C et 25 °C, une humidité relative inférieure ou égale à 60 %, et une pression atmosphérique supérieure à 1 atm.

Enfin, le processus de pesée lui-même se déroule en trois étapes successives, illustrées dans la **Figure 22**.



**Figure 22: Etapes de la pesée****1.1.3 Tamisage**

Le processus de tamisage consiste à utiliser **un tamis de 0,8 mm** pour :

- ✓ Séparer et uniformiser les particules du principe actif et des excipients.
- ✓ Garantir une homogénéité optimale de la taille des particules, essentielle pour la qualité et la stabilité du médicament.

**1.1.4 Différentes étapes de la granulation**

Dans le processus de la granulation nous avons plusieurs étapes :

**1.1.4.1 Mélange à sec (prémélange)**

Cette étape inaugurale vise à créer une base homogène pour la formulation. Le principe actif, cœur thérapeutique du médicament, est combiné avec des excipients, des substances inertes qui facilitent la stabilité et la biodisponibilité. Le mélangeur industriel utilisé fonctionne à une vitesse précise de 50 tours par minute pendant 10 minutes, une durée calibrée pour assurer une distribution uniforme des particules sans générer de chaleur excessive. L'homogénéité obtenue à ce stade est cruciale pour éviter les variations de dosage dans les comprimés finaux.

**1.1.4.2 Mouillage**

Le mouillage constitue une étape délicate et essentielle du procédé de granulation, au cours de laquelle une poudre sèche est transformée en granulés par l'ajout contrôlé d'une solution liante. Cette solution est élaborée selon une composition précise, comprenant 12,40 kg d'eau purifiée, préalablement chauffée à 100 °C afin d'éliminer toute contamination microbiologique, puis refroidie à 50 °C pour préserver la stabilité des substances sensibles à la chaleur. À cette eau sont ajoutés 0,438 kg de polysorbate 80 (également appelé Tween 80), un tensioactif destiné à améliorer la dispersion des particules hydrophobes, ainsi que 2,196 kg d'hydroxypropylcellulose, un polymère hydrosoluble jouant le rôle de liant, permettant d'agglomérer les particules entre elles.

La préparation de cette solution suit un protocole strict : après refroidissement de l'eau, les composants sont incorporés sous agitation continue, afin d'éviter la formation de grumeaux. La solution ainsi obtenue est ensuite pulvérisée dans le granulateur à l'aide d'une pompe spécialisée, durant une période de 10 minutes, garantissant une répartition homogène sur l'ensemble de la poudre et assurant la formation de granulés cohérents et stables.

### 1.1.4.3 Séchage

Les granulés humides issus du mouillage sont soumis à un séchage dynamique dans un lit d'air fluidisé. Ce procédé utilise un flux d'air chaud (maintenu entre 60°C et 65°C) pour fluidiser les particules, optimisant l'évaporation du solvant (ici, l'eau). La durée du séchage, variant de 90 à 120 minutes, est ajustée en fonction de la teneur en humidité mesurée en temps réel. Le critère de validation exige une humidité résiduelle de 2 % à 4 % – un équilibre nécessaire pour éviter soit une friabilité excessive (trop sec), soit une instabilité microbiologique (trop humide). Cette étape prépare les granulés à la compression ultérieure en éliminant toute trace d'eau susceptible de compromettre la stabilité chimique.

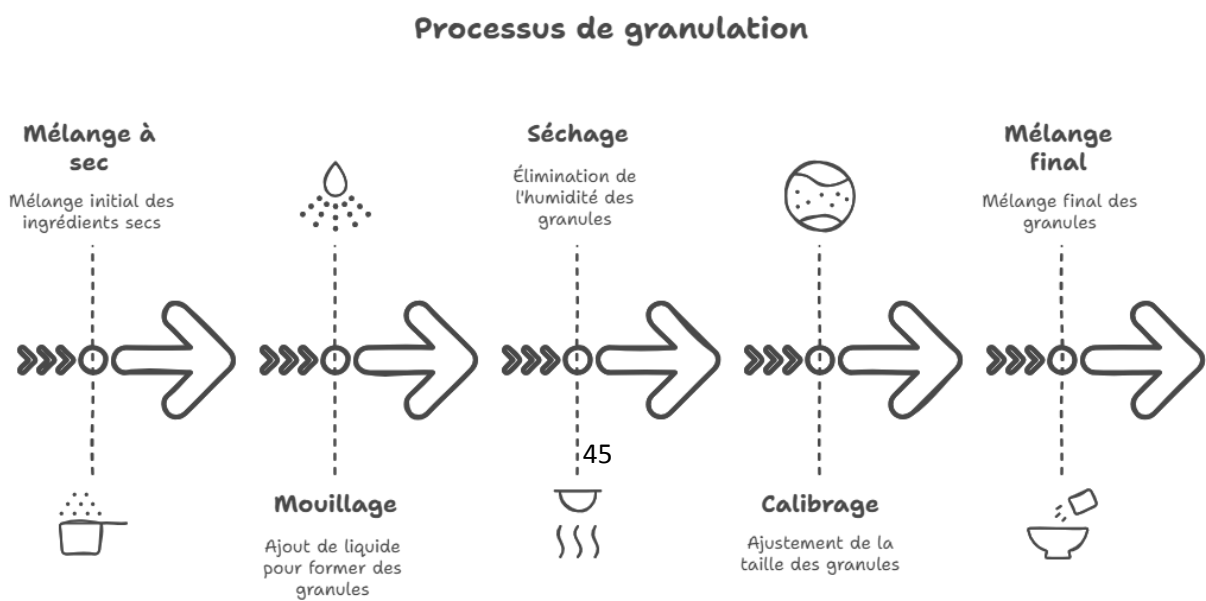
### 1.1.4.4 Calibrage

Après le séchage, les granulés sont soumis à une opération de calibrage mécanique à l'aide d'un tamis de 2 mm. Cette étape permet d'éliminer les agglomérats résiduels et de standardiser la taille des particules, garantissant ainsi une granulométrie homogène.

Une telle uniformité dans la taille des granulés est essentielle pour plusieurs raisons : elle assure une répartition régulière du principe actif dans chaque comprimé, favorise la bonne fluidité des granulés au sein des machines de compression, et contribue à optimiser la dissolution du médicament une fois administré à l'organisme. Ainsi, le calibrage constitue une étape clé pour garantir la qualité, la performance et l'efficacité du produit pharmaceutique final.

### 1.1.4.5 Mélange final

La dernière étape avant compression consiste à transférer les granulés calibrés dans des fûts scellés au sein de la salle de mélange comme le présente la **figure 23**. Un lubrifiant, le stéarate



de magnésium (à hauteur de 0,5 à 1 % en général), est incorporé pour réduire les frottements lors de la compression. Le mélangeur est activé pendant 20 minutes, une durée calculée pour disperser le lubrifiant sans altérer la structure des granulés. Le stéarate de magnésium joue un double rôle : il prévient l'adhésion des particules aux matrices de compression et améliore l'éjection des comprimés des moules.

**Figure 23: Etapes de la granulation**

#### **1.1.4.6 Contrôle physico-chimique au cours de la granulation (IPC)**

Le contrôle est effectué dans l'étape de calibrage, séchage et mélange final.

**Tableau 2: Contrôle physico-chimique au cours de la granulation (IPC).**

Contrôle de l'humidité résiduelle		L'appareil
Au cours et à la fin de calibrage.	Taille: 5g Norme: 2% à 4%	Dessiccateur (IR /105°C)
Au cours et à la fin de Séchage	Taille: 5g Norme: 2% à 4%	
Au cours et à la fin de mélange final.	Taille: 5g Norme: 2% à 4%	

#### **1.1.5 Compression**

Avant d'initier le processus de compression, les vérifications suivantes sont indispensables :

- Contrôle des outils de compression : Analyser l'assemblage et l'état des poinçons en prélevant des échantillons sur 10 cycles consécutifs de la machine. Cette étape vise à garantir qu'aucune anomalie de forme des comprimés ne résulte d'un poinçon endommagé.
- Tests sur les comprimés : Réaliser des analyses physiques des comprimés dès le lancement de la production pour assurer leur conformité aux critères établis comme le présente la **figure 24**.

La mise en œuvre du processus de compression comprend les étapes suivantes :

- Alimentation en poudre : La substance est versée dans la trémie, positionnée latéralement sur l'équipement.

- Distribution automatisée : La poudre est ensuite acheminée vers la matrice via le système de distribution (sabot)

### Cycle de fabrication de comprimés

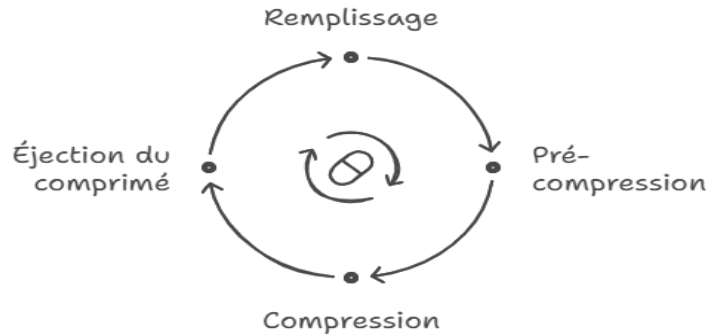


Figure 24: Etapes de la compression

#### 1.1.5.1 Remplissage

Le sabot se déplace pour répartir la poudre et enlever le surplus. Ce mouvement peut se faire d'avant en arrière ou de droite à gauche, en suivant un mouvement horizontal.

#### 1.1.5.2 Pré-compression

Les granulés sont légèrement comprimés en amont pour former une base stable avant la compression finale. Cette étape permet aussi de limiter les différences de poids entre les comprimés et d'assurer un compactage homogène, avec une force appliquée de 2,5 à 4,5 KN.

#### 1.1.5.3 Compression

La compression finale s'effectue sous une force plus élevée (10,5 à 12,5 KN). Le poinçon supérieur s'abaisse alors pour tasser la poudre et lui donner sa forme définitive.

#### 1.1.5.4 Éjection du comprimé

Une fois formé, le comprimé est éjecté grâce au mouvement ascendant du poinçon inférieur, qui le fait remonter jusqu'au niveau supérieur de la matrice.

#### 1.1.5.5 Contrôle qualité pendant la compression (IPC)

Avant l'enrobage, les comprimés non enrobés sont soumis à une série de contrôles rigoureux visant à garantir leur qualité et leur conformité aux normes pharmaceutiques. Une inspection visuelle est d'abord réalisée pour évaluer l'apparence générale des comprimés, afin de

détecter toute anomalie ou défaut physique. Ensuite, la masse de chaque comprimé est mesurée pour vérifier l'uniformité, garantissant une répartition homogène du principe actif.

Des tests mécaniques sont également effectués, notamment un test de résistance pour mesurer la dureté du comprimé, ainsi qu'un test de friabilité permettant d'évaluer sa résistance à l'abrasion lors de la manipulation ou du transport.

Enfin, un test de dissolution, ou test de désagrégation, est mené pour s'assurer que le comprimé se dissout correctement dans un délai adéquat, condition essentielle pour une libération efficace du principe actif dans l'organisme.

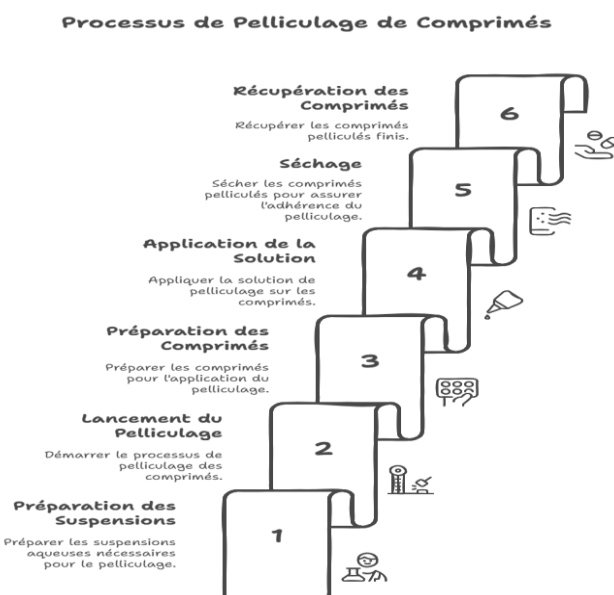
**Tableau 3: Tests en cours de compression**

<b>Test</b>	<b>Taille de l'échantillon</b>	<b>Norme</b>
<b>Aspect</b>	21 comprimés	-Couleur blanche.  -Absence de point noir, clivage, collage, marbrures et bavures.
<b>Masse individuelle</b>	20 comprimés	Max : 1200mg+4%  Min : 1200mg-4%
<b>Dureté</b>	10 comprimés	Valeur moyenne : 100-200N
<b>Friabilité</b>	10 comprimés	≤1% de perte de masse
<b>Désagrégation</b>	06 comprimés	≤15 minutes

<b>Epaisseur</b>	20 comprimés	7.2-7.6 mm
------------------	--------------	------------

### 1.1.6 Pelliculage

Les étapes de pelliculage sont illustrées dans la (Figure 25) :



**Figure 25: Etapes du pelliculage**

#### 1.1.6.1 Excipient du pelliculage

La phase initiale implique la préparation des suspensions aqueuses destinées au pelliculage, en employant de l'Opadry blanc et de l'eau purifiée

#### 1.1.6.2 Préparation des suspensions aqueuses de pelliculage

La procédure débute par l'introduction d'eau purifiée dans la cuve de mélange, suivie de l'ajout progressif d'Opadry blanc sous agitation contrôlée. Le réacteur est ensuite utilisé pour homogénéiser la solution pendant 45 minutes, garantissant une dissolution totale des composants. Pour finir, la solution de pelliculage est filtrée à travers un tamis doté d'une maille de 0,075 mm.

#### 1.1.6.3 Lancement du pelliculage

Les comprimés non enrobés sont chargés dans la turbine de pelliculage, puis le procédé se déroule jusqu'à l'obtention d'un dépôt de 4,5 mg de suspension par comprimé. Cette étape est contrôlée par la régulation du débit de suspension distribué, en fonction du régime de la pompe péristaltique, via des commandes externes positionnées hors du tambour.



### 1.1.6.4 Opération de pelliculage

L'opération de pelliculage passe par quatre étapes :

#### 1.1.6.4.1 Préparation de comprimés

Les comprimés bruts sont soumis à une série d'étapes comprenant le tri, le calibrage dimensionnel et un nettoyage approfondi, visant à supprimer les résidus indésirables ou les impuretés détectées.

#### 1.1.6.4.2 Application de la solution de pelliculage

Les éléments constitutifs d'une machine à pelliculage doivent présenter une résistance à la solution de pelliculage, notamment au niveau du site de pulvérisation

#### 1.1.6.4.3 Séchage

L'élaboration de la solution de pelliculage est intégrée à une phase de nettoyage visant à faciliter l'évaporation du solvant et à assurer la stabilisation du lit polymère, incluant le refroidissement des comprimés enrobés à une température inférieure à 30°C.

#### 1.1.6.4.4 Récupération des comprimés pelliculés

Les pellicules sélectionnées sont montées sur les fils de réparation, équipées de sacs doubles en polyéthylène, puis transférées en salle de conditionnement pour y être chargées.

### 1.1.6.5 Contrôle physico-chimique au cours de pelliculage (IPC)

Tous les tests sont faits à la fin du pelliculage.

**Tableau 4: Tests en cours de pelliculage**

Test	Nombre de comprimés	Norme
Aspect	20 comprimés	Comprimés pelliculés ovale, Biconvexe de couleur blanche.
Masse moyenne	20 comprimés	1199-1273mg
Désagrégation	06 comprimés	≤30 minutes

### **1.1.7 Conditionnement**

#### **1.1.7.1 Conditionnements primaires**

Dans cette phase, l'objectif est de produire un blister complet, composé de PVC, des comprimés et d'une feuille d'aluminium. Le processus débute par le thermoformage d'une feuille de PVC thermoplastique transparente, laquelle est chauffée afin de la rendre malléable. Cette opération permet de former des alvéoles correspondant parfaitement aux dimensions des comprimés d'Atorvastatine LDM® 80 mg. Une fois refroidi et durci, le PVC moulé est acheminé vers la station de remplissage, où les comprimés sont insérés dans les cavités prévues à cet effet. Les espaces restants sont ensuite comblés avant que l'ensemble ne soit transféré vers la station de scellage.

À ce stade, des rouleaux d'aluminium préimprimés sont déroulés puis guidés vers le poste de thermo-scellage. Là, les feuilles d'aluminium sont soudées au PVC à l'aide d'un flux d'air chaud, assurant ainsi une fermeture hermétique du blister.

Enfin, les blisters ainsi assemblés sont conduits vers une unité de découpe qui leur donne leur forme finale, conformément aux spécifications techniques. Après le marquage des cavités, ils sont acheminés par un convoyeur vers une encartonneuse pour leur intégration dans l'emballage secondaire.

#### **1.1.7.2 Conditionnement secondaire**

L'emballage secondaire a pour but de regrouper les blisters et les notices dans leur conditionnement final, prêt pour la distribution. Ce processus automatisé repose sur une machine équipée de magasins d'alimentation pour les boîtes et les notices, ainsi que d'un convoyeur spécialement conçu pour diriger les blisters vers l'encartonneuse.

Lorsque les blisters arrivent à l'encartonneuse, ils sont transportés par un tapis roulant dédié, tandis que le magasin les alimente à raison de deux blisters par compartiment. Une cellule de détection identifie la présence des blisters et déclenche l'activation du magasin de notices. Celles-ci, préalablement pliées grâce à une plieuse intégrée à la machine, sont ensuite positionnées avec précision en face des blisters.

L'assemblage se poursuit avec l'ajout de la plaque de marquage, extraite de son magasin et insérée dans un support adapté. Cette plaque est appliquée sur la face avant des blisters et des notices, désormais alignés dans des loges spécifiques au sein du dispositif de poussée. Ce

dernier assure l'impression des informations réglementaires obligatoires, telles que le numéro de lot, la date de fabrication (DDF) et la date de péremption (DDP).

Enfin, à la sortie de l'encartonneuse, une vignette d'identification est automatiquement apposée sur chaque boîte, marquant la fin du processus d'emballage secondaire et garantissant la traçabilité du produit.

### **1.1.7.3 Contrôle physico-chimique au cours de conditionnement (IPC)**

À l'issue du conditionnement primaire, des tests d'étanchéité ont été effectués. Pour cela, les blisters ont été immergés dans une chambre à vide contenant de l'eau colorée au bleu de méthylène, puis soumis à une pression de 5 bars pendant 5 minutes. Après cette opération, les blisters ont été séchés à l'aide de papier absorbant, puis inspectés visuellement afin de s'assurer qu'aucune infiltration de liquide coloré n'était présente dans les alvéoles.

## **2 Contrôle physico-chimique et microbiologique l'Atorvastatine LDM®80mg (produit fini)**

Cette étude a pour objectif de réaliser un contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de l'Atorvastatine LDM® 80 mg (produit fini), afin de vérifier sa conformité aux spécifications de la Pharmacopée Européenne (9<sup>e</sup> édition).

### **2.1 Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM® 80mg (produit fini)**

À l'issue du processus de fabrication, le produit fini d'Atorvastatine LDM® 80 mg a été soumis à une série de tests analytiques visant à évaluer sa conformité aux critères qualité définis. Ces contrôles incluent l'aspect, l'identification, l'uniformité de masse, l'uniformité de teneur en principe actif (PA), le dosage du PA et la recherche de substances apparentées, conformément aux normes de la Pharmacopée Européenne.

#### **2.1.1 Aspect**

Les comprimés sont examinés visuellement pour vérifier leurs caractéristiques physiques.

Chaque comprimé pelliculé doit présenter une forme ovale et biconvexe, ainsi qu'une couleur uniforme allant du blanc au blanc légèrement nuancé.

#### **2.1.2 Identification**

La technique de chromatographie liquide haute performance (HPLC) est utilisée pour confirmer l'identité du principe actif. Le critère d'acceptation repose sur la correspondance

entre le temps de rétention du pic principal de la solution à analyser et celui de la solution standard de référence.

### **2.1.3 Masse moyenne / Uniformité de masse**

Vingt comprimés sont pesés individuellement. La masse moyenne est calculée selon l'équation

$$MM = \frac{\sum 20 \text{ comprimés}}{20}$$

Les variations de masse doivent respecter les tolérances fixées par les normes en vigueur.

### **2.1.4 Dosage**

La teneur en atorvastatine (principe actif, PA) est déterminée à l'aide de la technique de chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Cette méthode repose sur l'utilisation d'une solution tampon destinée à stabiliser les conditions chromatographiques, d'une solution standard contenant une concentration connue de PA, ainsi que d'une solution à analyser préparée à partir des comprimés.

L'analyse consiste à comparer les aires sous les pics chromatographiques des deux solutions (standard et échantillon) afin de calculer la concentration réelle du principe actif dans le produit fini. Cette teneur doit être comprise entre 90 % et 110 % de la valeur théorique, soit 80 mg par comprimé, conformément aux spécifications de qualité.

En parallèle, des tests de substances apparentées sont effectués pour détecter et quantifier les impuretés ou éventuels produits de dégradation. Ces analyses permettent de garantir la pureté du médicament et sa conformité aux exigences réglementaires.

### **Conditions chromatographiques pour le dosage**

<b>Colonne</b>	<b>Inertsil ODS 3V 250 × 4.6 mm, 5µm.</b>
<b>Phase mobile</b>	Acetonitrile HPLC (400 : 600), tampon pH 2.
<b>Débit</b>	1.5ml/minute.

<b>Longueur d'onde</b>	245 nm.
<b>Volume d'injection</b>	20 µl.
<b>Temperature de la colonne</b>	30°C.
<b>Température du compartiment des échantillons</b>	25°C.
<b>Temps d'analyse</b>	10 minutes.

**Tableau 5: Conditions chromatographique pour le dosage**

- **Préparation du diluant**

Le diluant : Eau : Méthanol (300 :700).

- **Le blanc**

Utiliser le blanc comme diluant.

- **Solution standard (STD)**

Un étalon d'Atorvastatine calcium Trihydraté (42 mg) est dissous dans une fiole jaugée de 200 ml avec 140 ml de diluant sous ultrasons. Après dissolution complète, le volume est ramené à 200 ml avec le même diluant. La solution est finalement filtrée sous vide à l'aide d'un filtre seringue 0,45 µm.

- **Solution essai**

Après broyage de 20 comprimés d'Atorvastatine, une masse de 1545 mg de poudre (correspondant à 100 mg d'Atorvastatine) a été pesée avec précision. Cette quantité a été introduite dans une fiole jaugée de 500 ml, puis 300 ml de diluant ont été ajoutés. La fiole a été soumise à une sonication pendant 30 minutes (avec des périodes d'agitation intermittente), suivie d'une agitation magnétique de 30 minutes. Le volume a ensuite été ajusté à 500 ml avec le diluant, et la solution finale a été filtrée au moyen d'une seringue équipée d'un filtre de 0,45 µm.

<b>Injection</b>	<b>Nombre d'injections</b>
Blanc	1

Solution standard	5
Solution essai	2

**Tableau 6: Séquence d'injection.**

Le pourcentage d'Atorvastatine est calculé selon la formule suivante :

**Ae** : Aire du pic d'Atorvastatine dans la solution essai.

**As** : Aire du pic d'Atorvastatine dans la solution standard.

**Cs** : Concentration de la solution standard.

$$\% \text{Atorvastatine} = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times \frac{Ts}{100} \times \frac{100 - LOD}{100} \times \frac{100}{80} \times 0.9671$$

**Ce** : Concentration de la solution essai.

**Ts** : Pureté du standard d'Atorvastatine.(%)

**LOD** : Teneur en eau de l'Atorvastatine calcium trihydraté standard (%)

**Mm**: Masse moyenne des 20 comprimés (mg).

**0.9671**: Facteur de conversion d'Atorvastatine calcium en atorvastatine.

### 2.1.5 Uniformité de teneur

Ce test vise à contrôler l'uniformité de la teneur en substance active dans les comprimés d'Atorvastatine LDM® 80 mg. Il a été réalisé dans des conditions identiques à celles du dosage du principe actif, en conservant les mêmes paramètres : conditions chromatographiques, conformité du système analytique, et procédures de préparation du diluant et de la solution étalon.

- **Solution essai**

Ce test est réalisé sur 10 comprimés. Chaque comprimé placé dans une fiole jaugée de 200ml, 170 ml de diluant ajoutés dans chaque fiole. Les fioles placées dans un bain à ultrasons pendant 30 minutes avec agitation intermittente, puis agitées magnétiquement pendant 30 minutes. Le volume des fioles complété à 200 ml avec le diluant, la solution filtrée à travers

une seringue munie d'un filtre de 0,45 µm.

**Tableau 7: Séquence d'injection**

Injection	Nombre d'injection
Blanc	1
Solution standard	5
Solution essai	2

$$\% \text{Atorvastatine} = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times \frac{Ts}{100} \times \frac{100 - LOD}{100} \times \frac{100}{80} \times 0.9671$$

La teneur d'Atorvastatine dans chaque comprimé est calculée selon la formule suivante :

**Ae** : Aire du pic d'Atorvastatine dans la solution essai.

**As** : Aire du pic d'Atorvastatine dans la solution standard.

**Cs** : Concentration de la solution standard.

**Ce** : Concentration de la solution essai.

**Ts** : Pureté du standard d'Atorvastatine. (%)

**LOD** : Teneur en eau de l'Atorvastatine calcium trihydraté standard (%).

## 2.2 Facteur de conversion d'Atorvastatine calcium en Atorvastatine

### 2.2.1 Dissolution

Ce test a été réalisé en mettant en œuvre deux équipements : un appareil de dissolution à palettes et une chromatographie liquide haute performance (HPLC).

**Tableau 8: Conditions chromatographique de l'HPLC**

Colonne	Inertsil ODS 3V (250 x 4,6 mm) 5.
Débit	1,5 tr/minutes.

<b>Longueur d'onde</b>	245 nm.
<b>Volume d'injection</b>	50 µl.
<b>Température du tour</b>	30°C.
<b>Température du compartiment des Échantillons</b>	25°C.
<b>Temps d'analyse</b>	10 minutes (temps de rétention : 5,5 Minutes).

- **Préparation du milieu de dissolution**

La préparation débute par la dissolution de 27,22 g de phosphate de potassium monobasique dans 1000 ml d'eau purifiée pour obtenir une solution 0,2 M, suivie d'une homogénéisation. Parallèlement, une solution d'hydroxyde de sodium est préparée en dissolvant 8 g dans 1000ml d'eau purifiée, puis soumise à une agitation énergique. Un volume de 250 ml de la solution de phosphate et 112 ml de la solution de sodium sont ensuite mélangés. Le mélange est complété avec de l'eau purifiée jusqu'à atteindre un volume final de 1000 ml, puis homogénéisé. Enfin, le pH est ajusté à 6,8 en utilisant l'une des deux solutions préparées antérieurement.

**Tableau 9: Paramètre de l'appareille de dissolution**

<b>Appareil</b>	Palettes.
<b>Vitesse de rotation</b>	75 rpm.
<b>Milieu de dissolution</b>	0,05 M de tampon phosphate pH 6,8.
<b>Volume</b>	900 ml.
<b>Température</b>	37°C ± 0,5°C.
<b>Durée</b>	30 minutes.

- **Préparation de la solution tampon pour la phase mobile**

Le pH de l'eau est ajusté à 2,0 à l'aide d'acide orthophosphorique ( $H_3 PO_4$  ), suivie d'une filtration du liquide au travers d'un filtre seringue de 0,45 µm.

- **Préparation de la phase mobile**



La phase mobile est préparée en mélangeant de l'acétonitrile et de l'eau dans un rapport volumique de (400 :600 v/v). Après homogénéisation, le mélange est soumis à un dégazage par sonication pendant 5 minutes, puis filtré sur filtre seringue de 0,45 µm.

- **Préparation du blanc**

Utiliser le milieu de dissolution comme blanc

- **Préparation de la solution standard mère**

Une masse de 58 mg de standard d'Atorvastatine calcium est dissoute dans 70 mL de méthanol. Le mélange est soumis à une sonication jusqu'à dissolution totale, puis le volume est ajusté à 100 mL avec le même solvant.

- **Préparation de la solution standard**

Un prélèvement de 1 mL de la solution standard mère est dilué dans 50 mL de milieu de dissolution, suivie d'une filtration au moyen d'un filtre seringue de 0,45 µm.

- **Procédure de la solution essai**

Une quantité de 900 mL de milieu de dissolution est introduite dans chaque récipient, puis l'appareil est stabilisé à une température de  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Un comprimé est ensuite déposé dans chaque récipient. Le système est mis en fonctionnement à une vitesse de 75 tr/min. Après homogénéisation, 20 mL de solution sont prélevés de chaque récipient et filtrés sur filtre seringue de 0,45 µm avant analyse.

- **Procédure**

**Tableau 10: Nombre d'injections des solutions**

N°	Injection	Nombre d'injections
1	Blanc	1
2	STD	5
3	E	1

<b>RSD</b>	$\leq 0.2\%$
------------	--------------

<b>Facteur de trainée</b>	$\leq 0.2$
<b>Nombre de plateau théorique</b>	$\geq 2000$

$$\%d'Atorvastatine = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times \frac{T}{100} \times \frac{100 - LOD}{100} \times \frac{100}{80} \times 0.9671$$

Le taux de libération du principe actif est calculé en accord avec la formule ci-dessous.

**Ae** : Aire du pic d'Atorvastatine dans la solution essai.

**As** : Aire du pic d'Atorvastatine dans la solution standard.

**Cs** : Concentration de la solution standard.

**Ce** : Concentration de la solution essai.

**Ts** : Pureté du standard d'atorvastatine (%).

**LOD** : Teneur en eau de l'Atorvastatine calcium trihydraté standard (%).

**Q** : Le pourcentage de l'Atorvastatine dissoute.

## 2.2.2 Substances apparentées

**Tableau 11: Conditions chromatographique.**

<b>Colonne</b>	Zobrax RXC8 (250 x 4,6 mm).
<b>Débit</b>	1,5 ml/minutes.
<b>Longueur d'onde</b>	244 nm.
<b>Volume d'injection</b>	20 µl.
<b>Température du four</b>	30°C.
<b>Température du compartiment des Echantillons</b>	25°C.
<b>Temps d'analyse</b>	40 minutes pour la solution standard et la solution de résolution. 115 minutes pour le blanc, le placebo et la Solution essai.

**Temps de rétention d'Atorvastatine** : environ 30 minutes.

- **Préparation de la solution tampon pour la phase mobile**

Une solution d'acétate d'ammonium est préparée par dissolution de 3,9 g dans 1000 mL d'eau purifiée. Le pH est ensuite ajusté à  $5,0 \pm 0,1$  au moyen d'une solution d'acide acétique glacial (concentré), puis la solution est filtrée sur filtre seringue de 0,45  $\mu\text{m}$ .

- **Préparation de la phase mobile A**

Le mélange tampon est constitué d'acétonitrile, d'eau, et d'un troisième composant dans un rapport volumique de 670 : 120 : 210 (v/v). Le mélange est homogénéisé de manière rigoureuse, puis soumis à un dégazage par sonication pendant 10 minutes.

- **Préparation de la phase mobile B**

Le mélange tampon est constitué d'acétonitrile, d'eau, et d'un troisième composant dans un rapport volumique de 270 : 120 : 610 (v/v). Le mélange est homogénéisé de manière rigoureuse, puis soumis à un dégazage par sonication pendant 10 minutes.

- **Préparation du diluant**

Un mélange eau/acétonitrile est préparé dans un rapport volumique de 60 : 40 (v/v), puis soumis à un dégazage par sonication.

- **Préparation de la solution standard mère**

La préparation débute par la pesée de 52 mg de standard d'atorvastatine calcium dans une fiole jaugée de 100 mL. Ensuite, 30 mL de diluant sont ajoutés à la fiole, qui est ensuite soumise à une sonication jusqu'à dissolution totale du composé. Enfin, le volume est ajusté à 100 mL avec le diluant, et la solution est homogénéisée pour garantir son uniformité.

- **Préparation de la solution standard diluée**

Une dilution de 1 mL de la solution étalon mère est réalisée dans 50 mL de diluant. Dans un second temps, 3 mL de cette solution étalon secondaire sont prélevés, puis dilués dans 25 mL de diluant.

- **Préparation de la solution mère de l'impureté B**

Une quantité de 2 mL d'impureté B de l'Atorvastatine est mesurée dans une fiole jaugée de 10 mL. Ensuite, 7 mL de diluant sont ajoutés à la fiole, et le mélange est soumis à une

sonication jusqu'à dissolution totale de l'impureté. Enfin, le volume est ajusté à 10 mL avec le diluant, puis la solution est homogénéisée pour assurer son uniformité.

- **Préparation de la solution de résolution**

Un mélange est préparé en combinant 5 mL de la solution mère d'impureté B avec 1 mL de la solution étalon mère. Le volume est ensuite ajusté à 20 mL avec le diluant, puis homogénéisé pour garantir la stabilité du mélange.

- **Préparation de la solution essai**

La procédure débute par le broyage de 20 comprimés pour obtenir une poudre homogène. Une masse équivalant à 25 mg d'atorvastatine est ensuite pesée avec précision et introduite dans une fiole jaugée de 50 mL. Après ajout de 30 mL de diluant, le mélange est soumis à une sonication de 10 minutes (avec des périodes d'agitation intermittente), suivie d'une agitation magnétique de 10 minutes supplémentaires. Le volume est finalement ajusté au trait de jauge avec le diluant, puis la solution est filtrée à l'aide d'un filtre seringue de 0,45 µm.

- **Préparation de la solution Placebo**

Une masse de 361,25 mg de placebo est pesée avec précision dans une fiole jaugée de 50 mL. Ensuite, 30 mL de diluant sont ajoutés à la fiole, et le mélange est soumis à une sonication de 10 minutes avec des phases d'agitation intermittente. Le volume est ensuite ajusté au trait de jauge avec le diluant, puis la solution est filtrée à l'aide d'un filtre seringue de 0,45 µm.

- **Séquence d'injection**

Désignation	Nombre d'injection
Blanc	01
Solution placebo	01
Solution de résolution	01
Solution standard diluée	06
Solution essai	01

**Tableau 12: Nombre d'injections des solutions**

- **Procédure**

L'évaluation des surfaces des pics est réalisée en excluant systématiquement les signaux attribuables au blanc (milieu de dissolution) et au placebo de la solution analysée.

**Tableau 13: Conformité du système chromatographique**

<b>RSD</b>	$\leq 10.0\%$
<b>Résolution entre l'atorvastatine et l'impureté B</b>	$\geq 1.5$

Le calcul du pourcentage de chaque impureté :

$$\% \frac{P}{P} \text{ de chaque impureté} = \frac{A_e}{A_s} \times \frac{C_s}{C_e} \times \frac{T_s}{100} \times \frac{100 - LOD}{100} \times Mm \times \frac{100}{80} \times 0.9671$$

**A<sub>e</sub>** : Aire du pic d'Atorvastatine dans la solution essai.

**A<sub>s</sub>** : Aire moyenne du pic d'Atorvastatine dans la solution standard.

**C<sub>s</sub>** : Concentration de la solution standard.

**C<sub>e</sub>** : Concentration de la solution essai.

**T<sub>s</sub>** : Titre de l'Atorvastatine (%).

**LOD** : Teneur en eau de l'Atorvastatine (%).

**M<sub>m</sub>** : Masse moyenne des 20 comprimés.

### 2.2.3 Les normes des tests réaliser pour le contrôle physico-chimique du produit fini (Atorvastatine LDM 80 mg)

Tableau 14: Normes des tests physico-chimique du produit fini (Atorvastatione 80mg)

Test	Norme
Aspect	Comprimé pelliculé, ovale, biconvexe, de couleur blanche à sensiblement blanche.
Identification	Le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la solution essai du dosage correspond à celui du standard.
Masse moyenne /uniformité de masse	1236.0mg $\pm 5\%$ ou (1174.2 à 1297.8mg). Deux comprimés au maximum peuvent s'écarter de la masse moyenne $\pm 5\%$ .
Dosage	[72 à 88] mg/Cp ou [90%- 110%].
Uniformité de teneur	1 des 10 comprimés testés peut s'écarter de 15% de la teneur moyenne et aucun comprimé ne s'écarte de 25 % de la teneur moyenne.
Teneur de dissolution	Q=70% et (Q+5 $\geq$ 75%) après 30 minutes.
Substance apparentées	Chaque impureté $\leq 0.2\%$ . Total des impuretés $\leq 2.0\%$ .

## 2.3 Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine LDM 80 mg (produit fini)

### Objectif

Le contrôle microbiologique vise à évaluer la charge microbienne totale (bactéries aérobies, moisissures et levures), ainsi qu'à rechercher spécifiquement la présence d'*Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*, afin d'assurer la qualité hygiénique du produit fini et prévenir tout risque de contamination.

#### 2.3.1 Préparation de l'échantillon

Le blister est désinfecté par exposition brève à une flamme de bec Bunsen. Neuf comprimés d'atorvastatine (masse totale théorique 10 g, équivalente à une masse moyenne de 154,5 mg/comprimé ; tolérance  $\pm 5\%$ ) sont dissous dans 90 mL de tampon peptoné-NaCl stérile

additionné de 1% Tween 80 (pH 7.0), conduisant à une dilution au 1/10. La solution est homogénéisée au vortex avec contrôle de la température.

### 2.3.2 Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et des levures et moisissures (DMLT)

#### Méthode d'ensemencement en profondeur

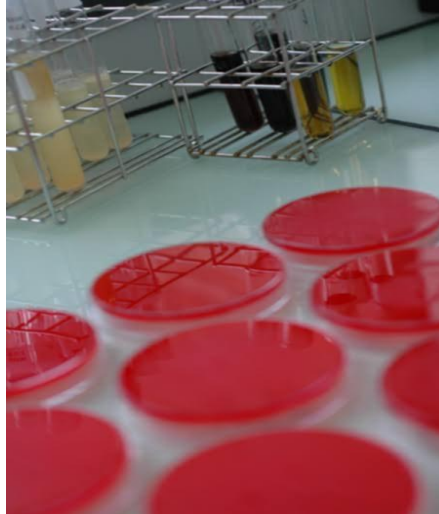
Une deuxième dilution décimale est préparée en transférant 10 ml de la première dilution dans 90 ml du même diluant. Ensuite, pour chaque milieu de culture, deux boîtes de Pétri sont utilisées. Dans chacune d'elles, 1 ml de la seconde dilution est incorporé, suivi de l'ajout de 15 à 20 ml de milieu gélosé fondu et maintenu à 45 °C, adapté selon le type de micro-organisme recherché. Enfin, les boîtes sont soigneusement homogénéisées pour assurer une distribution uniforme des micro-organismes.

**Tableau 15: Durée d'incubation, milieux de culture utilisés et norme pour le dénombrement**

Dénombrement	Milieu de culture	Durée d'incubation	Norme (Limited d'acceptation)
<b>Germes aérobie mésophile viable totaux</b>	TSA	30-35°C pendant 3-5 jours	$\leq 10^3$ UFC/g
<b>Levures et moisissures</b>	SDA	20-25°C pendant 5- 7 jours	$\leq 10^2$ UFC/g

### 2.3.3 Recherche de d'*Escherichia coli*

D'abord, 10 ml de l'échantillon ont été ajoutés à 100 ml de milieu TSB, puis incubés entre 30 et 35°C pendant 18 à 24 heures. Ensuite, 1 ml de cette préparation a été transféré dans 100 ml de milieu MCB et incubé à 42 à 44°C pendant 72 heures. Enfin, la solution a été ensemencée sur une boîte MCA et incubée à 35°C pendant 72 heures comme le présente la **figure 26**. L'Atorvastatine LDM 80 mg est conforme si les tests de confirmation d'identification donnent un résultat négatif.



**Figure 26: Recherche d'*Escherichia coli***

### 2.3.4 Recherche de *Pseudomonas aeruginosa*

Une quantité de 10 ml de l'échantillon est transférée dans 100 ml de bouillon TSB et incubée à 35°C pendant 24 heures. Ensuite, 0,1 ml de cette culture est ensemencée sur un milieu gélosé cétrimide et incubé à 33°C pendant 72 heures comme le présente dans la **figure 27**. La présence de colonies peut indiquer *Pseudomonas aeruginosa*, qui sera confirmée par des tests d'identification.



**Figure 27: Recherche de *pseudomonas aeruginosa***



### 2.3.5 Recherche de *Staphylococcus aureus*

Une quantité de 10 ml de l'échantillon a été ajouté à 100 ml de milieu TSB contenant 1 % de Tween 80, puis incubé pendant 24 heures à 35 °C. Après cette incubation, 0,1 ml de cette culture a été ensemencé sur des boîtes de gélose Chapman. Ces boîtes ont ensuite été incubées à 33 °C pendant 72 heures comme le présente dans la **figure 28**. L'apparition de colonies jaunes ou blanches entourées d'une zone jaune suggère la présence possible de



*Staphylococcus aureus*, ce qui devra être confirmé par des tests d'identification.

**Figure 28: Recherche de *Staphylococcus auréus***

### 2.3.6 Recherche *salmonella*

Après dissolution de 10 g d'échantillon dans 90 ml de TSB et incubation (33°C, 24 h), 0.1 ml de culture est transféré en bouillon RVB pour une seconde incubation (33°C, 24 h). Un repiquage sur gélose XLD est ensuite réalisé, suivie d'une incubation à 33°C pendant 48 heures (Figure 30). La présence de colonies rouges à centre noir (ou sans centre noir) suggère une contamination par *Salmonella*, nécessitant une identification confirmatoire.



**Figure 29: Recherche des *Salmonell***

## **Chapitre 3 : Résultats et discussion**

## 1 Résultats et discussion de contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM® 80mg en cours de fabrication

Toutes les données obtenues sont confrontées aux critères définis par la Pharmacopée Européenne 9ème édition pour évaluer la conformité de l'Atorvastatine 80 mg.

### 1.1 Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM® 80mg en cours de fabrication

#### 1.1.1 Humidité résiduelle au cours de séchage, calibrage et mélange final

Les résultats concernant les niveaux d'humidité résiduelle du granulé d'Atorvastatine LDM® 80 mg sont détaillés dans le tableau 16 ci-dessous.

**Tableau 16: Contrôle de l'humidité résiduelle d'Atorvastatine LDM 80 mg**

Humidité résiduelle	Résultats	Normes	Conformité
<b>Fin de séchage</b>	2.32 %	[2%-4%]	Conforme
<b>Fin de calibrage</b>	3.28 %		
<b>Mélange final</b>	3.83 %		

Ce résultat est conforme aux exigences de la Pharmacopée européenne (2 à 4%), ce qui indique que les processus de séchage, de calibrage et de mélange final ont maintenu une humidité résiduelle adéquate.

#### 1.1.2 Contrôle de lancement et au cours de compression

Les résultats de la compression d'Atorvastatine LDM 80mg sont présentés en détail dans le tableau 17 ci-dessous.

**Tableau 17: Tests en cours de compression d'Atorvastatine 80mg**

Tests	Résultats	Normes	Conformité
<b>Contrôle de l'aspect</b>	Comprimés nus ovale biconvexe de couleur blanche	Comprimé ovale biconvexe de couleur blanche	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	1228.10mg	1176mg -1224mg  { Cible :1200mg ±2% }	
<b>Masse individuelle</b>	Max : 1229.7mg  Min : 1174.6mg	Max :1200+4%mg  Min :1200-4%mg	
<b>Test de la dureté</b>	185.0N	100-200 N	
<b>Test de la friabilité</b>	0.11%	≤1% de perte de masse	
<b>Test de déségrégation</b>	2minutes et 20secondes	≤15minutes	

Selon les résultats du tableau, les tests effectués de la compression sont conformes aux normes établies par la Pharmacopée Européenne 9ème édition.

### 1.1.3 Contrôle au cours de pelliculage

Les détails des résultats du pelliculage de l'Atorvastatine 80 mg sont fournis dans le tableau 18 ci-dessous.

**Tableau 18: Contrôle de pelliculage**

Tests	Résultats	Conformité
Aspect	Comprimés pelliculés ovale biconvexe de couleur blanche.	Conforme
Masse moyenne	1228.10mg	
Désagrégation	04minutes	

Les résultats du contrôle à la fin de pelliculage sont conformes aux normes établies par la Pharmacopée Européenne 9ème édition.

#### **1.1.4 Contrôle au cours de conditionnement**

Tous les échantillons analysés ont démontré une étanchéité satisfaisante des blisters, assurant ainsi un conditionnement adéquat lors du stockage. Cette observation permet de conclure que le produit est conforme aux normes établies par la Pharmacopée Européenne 9ème édition.

## **2 Contrôle physico-chimique de l'Atorvastatine LDM 80mg (produit fini)**

L'ensemble des résultats obtenus a été confronté à la norme Pharmacopée Européenne 9ème édition.

### **2.1 Aspect**

Le résultat de l'Atorvastatine LDM 80mg l'aspect de présenté dans le tableau 19 Indique que l'aspect de comprimé répond aux exigences de la Pharmacopée Européenne 9ème édition.

**Tableau 19: Aspect de l'Atorvastatine 80mg**

Test	Normes	Résultats
Aspect	Comprimés pelliculés, ovale, biconvexe, de couleur blanche à sensiblement blanche.	Conforme

### **2.2 Identification par HPLC**

Les résultats obtenus concernant l'identification par HPLC sont illustrés dans le tableau 20.

**Tableau 20: Identification de l'Atorvatatinee 80mg**

Test	Norme	Résultats
Identification	Le temps de rétention du pic principal de l'essai est compatible avec celui du standard.	Conforme

### 2.3 Masse moyenne

Les résultats obtenus concernant la masse moyenne sont illustrés dans le tableau 21. Les résultats obtenus indiquent que la taille moyenne du comprimé est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne 9ème édition.

**Tableau 21: Masse moyenne de l'Atorvastatine 80 mg**

Test	Normes	Résultats	Conformité
Masse moyenne	1236.0mg $\pm$ 5%  (1174.2 mg à 1297.8 mg).	1228.1mg	Conforme

### 2.4 Uniformité de masse

Les résultats obtenus concernant la masse moyenne sont illustrés dans le tableau 22. Les résultats obtenus indiquent que la masse moyenne des comprimés, ainsi que la masse minimale et la masse maximale, sont dans l'intervalle prescrit par la Pharmacopée, ce qui garantit l'homogénéité des comprimés, ainsi, les résultats respectent les normes de la Pharmacopée Européenne 9ème édition.

**Tableau 22: Uniformité de masse de l'Atorvastatine 80 mg**

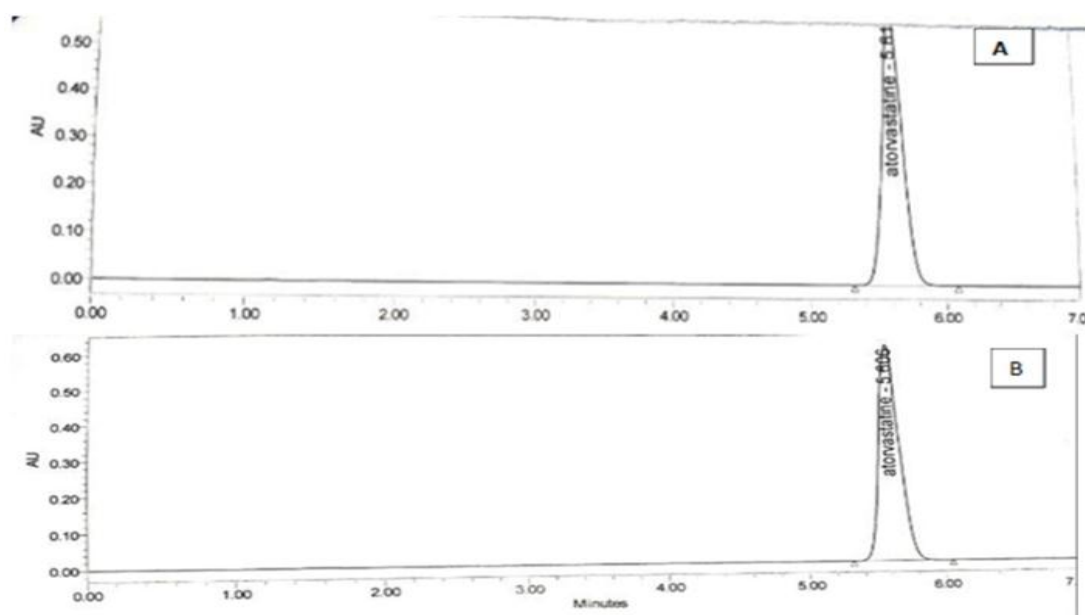
Test	Normes	Résultats	Conformité
Uniformité de masse	1236.0mg $\pm$ 5% (1174.2 mg à 1297.8 mg).	Min=12  Max =12  Moy = 1228.1 mg	Conforme

## 2.5 Dosages

Les résultats du dosage de l'Atorvastatine LDM® 80mg sont illustrés dans le tableau 23.

**Tableau 23: Dosage d'Atorvastatine 80 mg**

Test	Lecture	Norme	Conformité
Dosage	Facteur de trainée : 1	$\leq 2.0$	Conforme
	Nombre de plateaux théoriques	$\geq 2000$	
	% atorvastatine : 101.0%	[90%-110%]	



**Figure 30:Chromatogrammes de dosage du principe actif**

**A : solution essai , B : solution standards.**

Le pourcentage obtenu du principe actif est de 101.0% Cette valeur appartient à l'intervalle (90%-110%) de la norme citée dans la Pharmacopée Européenne 9ème édition. Ainsi, la teneur de l'Atorvastatine en principe actif est conforme.

## 2.6 Uniformité de la teneur

Les résultats du dosage de l'Atorvastatine LDM® 80mg sont illustrés dans le tableau 24.

**Tableau 24: Uniformité de teneur de l'Atorvastatine 80 mg**

Test	Lecteur	Norme	Conformité
Uniformité de la teneur	Plateaux théoriques : 9000	$\geq 2000$	Conforme
	Facteur de ta teneur 1	$\leq 2$	
	Min =92% Max=94% Moy=93%	9 comprimés sur 10 :  Teneur 15 %	



Les 10 comprimés contiennent une teneur moyenne de 93% de principe actif (Atorvastatine calcique trihydrate) qui varie entre 95 % et 100 %, ce test est conforme à la norme mentionnée dans la Pharmacopée Européenne 9ème édition, ce qui démontre que la quantité de principe actif est constante dans chaque comprimé d'Atorvastatine LDM 80mg

## 2.7 Test de dissolution

Les résultats de dissolution de l'Atorvastatine LDM 80mg sont illustrés dans le tableau 25.

**Tableau 25: Résultats du test de dissolution d'Atorvastatine 80 mg**

Test	Résultats	Normes	Conformité
<b>Dissolution</b>	Plateaux théoriques: 9000	$\geq 2000$	Conforme
	Facteur de trainée :1	$\leq 2$	
	Identique ou proche du temps de rétention du standard (5.579min )	Temps de rétention moy :5.576	
	Q=93%	$\geq 75\%$	

Le nombre de plateaux théoriques est de 9000 et le facteur de trainée est de 1, ce qui confirme la conformité du système avec les exigences de la Pharmacopée Européenne 9ème édition. La durée moyenne de rétention des comprimés d'Atorvastatine LDM 80mg est de 5.576 minutes , ce qui est proche de celle du standard qui est de 5.579 minutes (**figure(31)** ) , ce qui confirme l'identité et la pureté du principe actif .

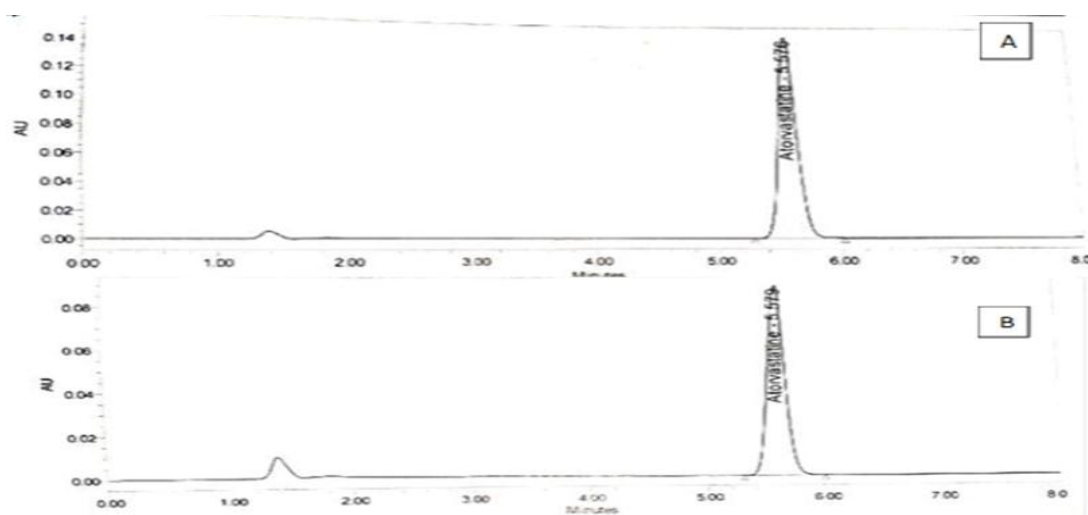


Figure 31: Chromatogrammes de dissolution d'Atorvastatine LDM 80 mg

A :solution essai ;B :solution standards.

## 2.8 Substances apparentées

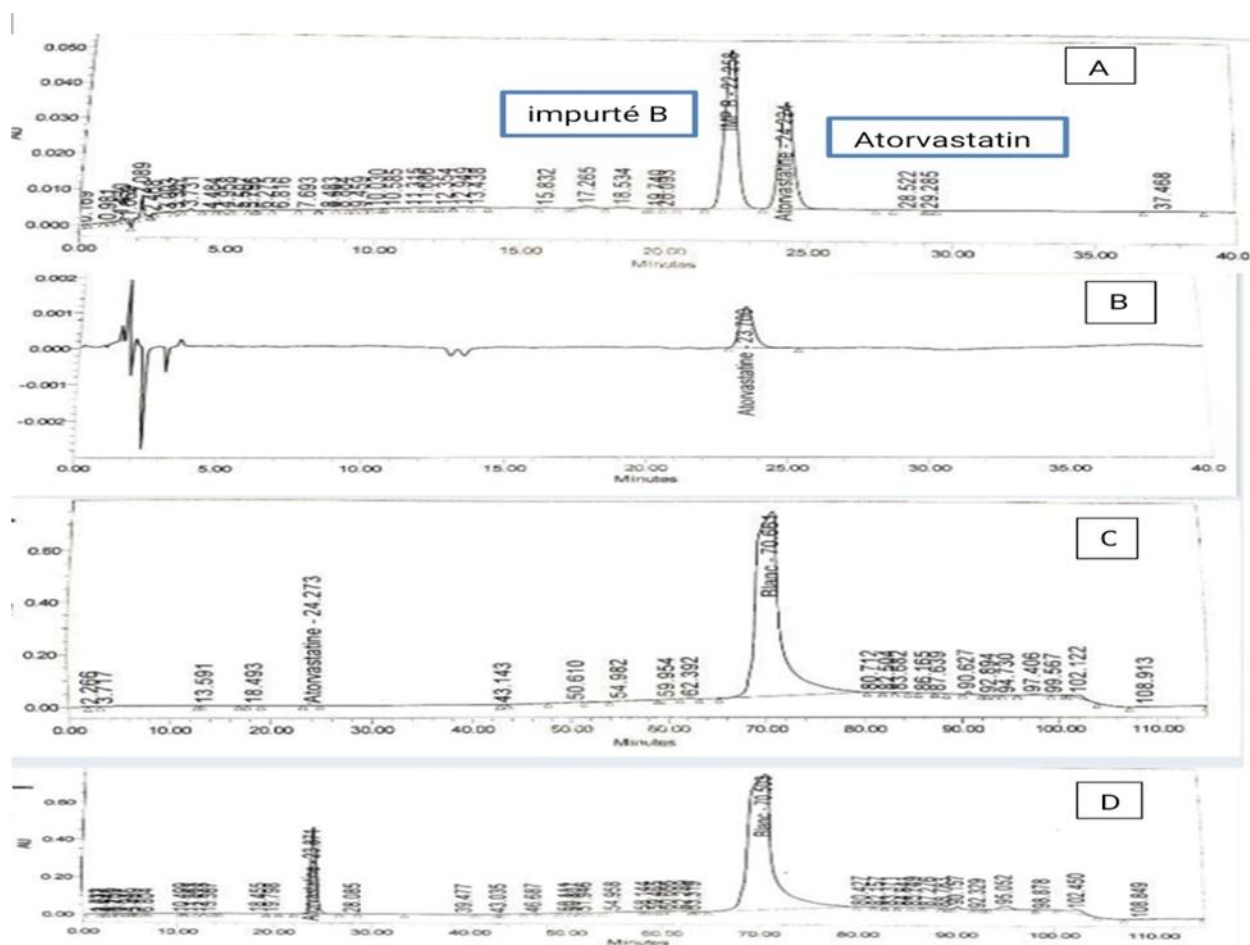
Les résultats du dosage des substances apparentées de l'Atorvastatine LDM 80mg sont illustrés dans le tableau 26.

Tableau 26: Substances apparentées de l'Atorvastatine 80 mg

Test	Norme	Résultats	Conformité
Substances apparentées	$\leq 10\%$	RSD=0.74%	Conforme
	$\geq 1.5$	Résolution entre l'Atorvastatine et l'impureté B =1.5	
	Identique ou proche du temps de rétention du standard (23.700min )	TR de l'atorvastatine : 23.871min	
	Chaque impureté $\leq 0.2\%$ Total des impuretés $\leq 2\%$	Aucune impureté n'a été détectée	

Selon les données du tableau 26, le RSD est de 0.74%, ce qui signifie qu'il est inférieur à 10. La conformité du système HPLC est confirmée par ce résultat. La résolution entre le pic de l'Atorvastatine et le pic de l'impureté B est de 1.5 selon la norme ( $\geq 1.5$ ), la séparation entre les deux pics est visible dans la **figure (32) A**.

Selon la **figure 32**, la solution d'Atorvastatine présente un temps de rétention de 23.871 minutes, tandis que la solution standard d'Atorvastatine présente un temps de rétention de 23.700 minutes. Les deux valeurs sont similaires, ce qui confirme la nature du principe actif



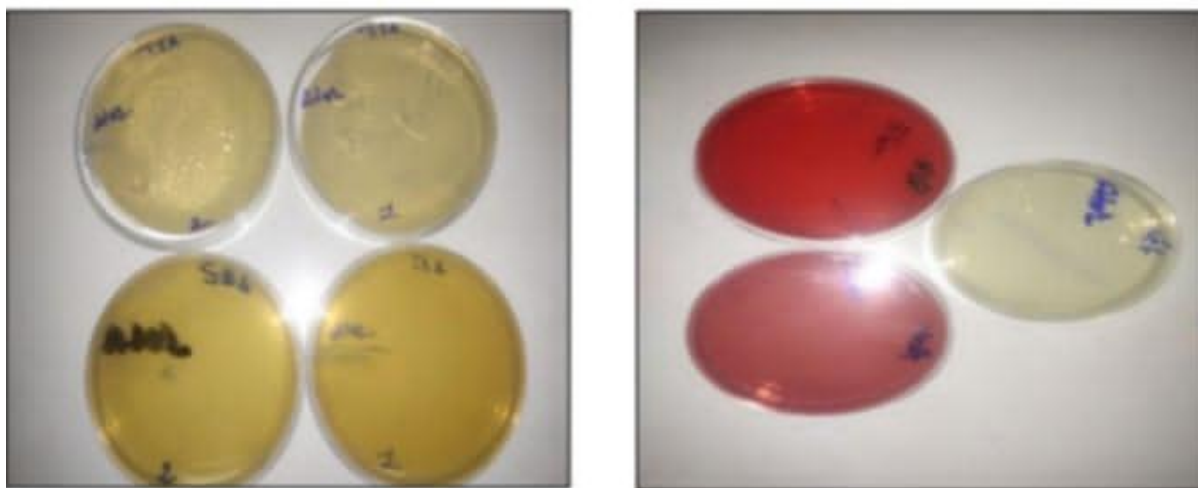
(Atorvastatine).

**Figure 32: Chromatogrammes de dosage des substances apparentées d'Atorvastatine LDM 80mg**

Selon le chromatogramme obtenu, il n'y a pas eu d'impuretés inconnues (**Figure 32**). Ainsi, l'Atorvastatine LDM 80mg respecte les normes Pharmaceutiques Européennes 9ème édition.

### 3 Contrôle microbiologique du produit fini

Les résultats des tests microbiologiques du produit fini Atorvastatine LDM® 80 mg sont résumés dans le **tableau 27** et illustrés dans la **Figure 33**.



**Figure 33: Résultats du contrôle microbiologique de l'Atorvastatine LDM 80mg**

**Tableau 27: Contrôle microbiologique de l'Atorvastatine 80 mg**

Contrôle	Spécification	Résultats
Dénombrement de germes aérobies mésophiles viables totaux.	$\leq 10^3$ UFC/g	00 UFC/g
Dénombrement des levures et moisissures totales.	$\leq 10^2$ UFC/g	00 UFC/g
Recherche <i>Escherichia coli</i> .	Absence/g	Absence/g
Recherche <i>Staphylococcus aureus</i> .	Absence/g	Absence/g
Recherche de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Absence/g	Absence/g
Recherche <i>Salmonella</i> .	Absence/10g	Absence/10g

Les résultats du tableau montrent qu'aucun germe, levure, moisissure ou microbe dangereux comme *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Salmonelle* n'a

été détecté. Cela respecte les normes de la Pharmacopée Européenne (9e édition) et confirme la bonne qualité microbiologique du produit fini.

# **Conclusion**

## **Conclusion**

L'apport fondamental des médicaments à la santé humaine impose une exigence constante de qualité et de rigueur tout au long de leur cycle de production. Les formes galéniques orales, en particulier, restent privilégiées pour leur praticité, leur facilité d'administration et leur bonne tolérance par les patients, malgré certains inconvénients comme la variabilité de biodisponibilité ou les effets indésirables gastro-intestinaux. Notre immersion au sein du Laboratoire Diagnostic Maghrébins (LDM) a constitué une porte d'entrée essentielle vers le monde professionnel. Elle nous a permis de saisir les réalités opérationnelles du secteur pharmaceutique et d'acquérir une vision tangible des exigences techniques, réglementaires et scientifiques liées à la fabrication des médicaments.

L'étude détaillée du processus de fabrication de l'Atorvastatine LDM 80 mg nous a offert un aperçu complet des étapes clés : pesée rigoureuse des matières premières, granulation et compression pour former les comprimés, pelliculage (optimisant la stabilité et l'apparence), conditionnement final conforme aux normes sanitaires. Chaque phase est conçue et exécutée dans le respect strict des bonnes pratiques de fabrication (BPF), assurant ainsi la qualité du produit fini. Nous avons également pris part aux contrôles qualité, réalisant des analyses physico-chimiques (dosage, dissolution) et microbiologiques (absence de contaminants), conformément aux protocoles de la Pharmacopée européenne. Ces démarches ont permis de garantir la sécurité, la pureté et l'efficacité du médicament.

Les résultats obtenus ont confirmé la conformité totale de l'Atorvastatine LDM 80 mg aux normes réglementaires, soulignant la fiabilité des procédés industriels mis en œuvre. Ainsi, ce médicament est prêt à être commercialisé et utilisé en toute confiance dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie.

En conclusion, ce stage a été une opportunité transformative : il a consolidé nos connaissances théoriques tout en nous confrontant aux défis pratiques du secteur. Nous retenons que la qualité, loin d'être une simple option, est un impératif non négociable pour protéger la santé des patients et préserver la crédibilité des acteurs pharmaceutiques. Cette expérience renforce notre conviction que rigueur scientifique et éthique industrielle sont les piliers indissociables d'une médecine responsable.

# **Références Bibliographiques**



## Référence

1. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043479167](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043479167)
2. Roland, B. (2021). *Chimie des médicaments des pathologies cardiovasculaires*.
3. Rebai, A. & Bechkit, B. (2024). Étude du processus de production et de contrôle qualité physico-chimique et microbiologie du comprimé pelliculé "Atorvastatine LDM 80mg" Université Frères Mentouri Constantine.
4. Harding, D. J., Wyse, J. J., Dobson, C., & Morenoff, J. D. (2014). Making ends meet after prison. *Journal of Policy Analysis and Management*.
5. Gad, S. C. (2008). *Pharmaceutical manufacturing handbook: Production and process*. John Wiley & Sons.
6. Haider, S. I. (2006). *Validation standard operating procedures: A step guide for achieving compliance in the pharmaceutical, medical device, and biotech industries*. CRC Press.
7. Laouar, I. & Kara Mostfa, R. (2021). *Processus de production, contrôle qualité et stabilité d'un médicament forme sèche Zanidip 10mg*. Université Frères Mentouri Constantine.
8. Goodman, L., Brunton, L., Hilal-Dandan, R., & Knollman, B. (2017). *Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics* (13<sup>e</sup> éd.). McGraw-Hill.
9. Vidal. (2022). *Médicaments en accès précoce ou compassionnel*.
10. Boutamina, N. (2014). *Les fondateurs de la pharmacologie*. BoD-Books on Demand.
11. Bouchicha, C., Aouifer, B., & Guembeir, Y. (2008). *Le contrôle de la qualité physicochimique et pharmaceutique de deux médicaments de l'appareil respiratoire cas du Salbutamol et Bromhexine*. Université de Jijel.
12. Moulin, M. & Coquerel, A. (2002). *Pharmacologie* (2<sup>e</sup> éd.). Elsevier Masson.
13. Talbert, M., Willoquet, G., & Gervais, R. (2009). *Le guide pharmaco clinique*. Wolters Kluwer France.
14. Djefal, A. (n.d.). *Pharmacocinétique et pharmacodynamique des molécules actives*.
15. Damman Debbih, O. (2018). *Sources de molécules thérapeutiques*. Université de Larbi.
16. Bezzaz, A. & Slimani, Y. (2022). \*Étude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide, sirop Antiasthmatique, Broncho-dilatateur "Salbutamol 2mg/5mL". Université Frères Mentouri Constantine.

17. Primad, C. (2018). *Mise en place du guideline excipient dans un établissement pharmaceutique et recherche développement*. Université Grenoble Alpes.
18. Aiche, J., Beyssac, E. et al. (2008). *Initiation à la connaissance du médicament* (5<sup>e</sup> éd.). Elsevier Masson.
19. Benattla, F. (2012). *La qualité microbiologique des médicaments* [Mémoire de mastère]. Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen.
20. Chellab, A. & Berkani, M. (2022). *Chimie physique*. Université 08 Mai 45 Guelma.
21. Amraoui, F. & Hafis, M. (2017). *Contrôle qualité d'un médicament générique antiinflammatoire non stéroïdien « CLOGEL 1% »*. Université Mouhamed Bougara-Boumerdas.
22. Le Hir, L. (2009). Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication. *Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments* (9<sup>e</sup> éd., pp. 4-8).
23. Heinz, L. & Klaus, M. (2003). *Atlas de poche de pharmacologie* (3<sup>e</sup> éd.). Flammarion.
24. Stora, D. (2013). *Pharmacologie et thérapeutique* (2<sup>e</sup> éd.). Initiatives Santé.
25. Wiam, D. (2013). *Études des interactions physico-chimiques des bêtabloquants avec les excipients*. Université de Carthage.
26. <https://www.silverson.fr/fr/mediatheque/rapports-dapplication/fabrication-denrobage-de-comprimes-pharmaceutiques-fr>
27. <https://cpcms.fr/guide-stage-initiation/knowledge-base/les-preparations-a-lofficine/>
28. ONUSIDA. (2003). *Guide sur l'accès aux traitements liés au VIH/SIDA*.
29. Torche, S. (n.d.). *Cours Pharmacologie générale*. Institut des Sciences Vétérinaires El Khroub.
30. <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-princeps>
31. <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/>
32. Gouder, Y. & Boulacheb, M. (2022). \*Suivi de la production et contrôle qualité physico-chimique et microbiologique d'une forme solide comprimée « Rosuvastatine LDM 20mg ». Université Mentouri Constantine.
33. Le Hir, A., Chaumeil, J.-C. et al. (2016). *Pharmacie galénique : Bonne Pratique de Fabrication des médicaments* (10<sup>e</sup> éd.). Elsevier Masson.
34. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/statines>

35. <https://agenceprd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61796341&typedoc=N&ref=N0268241.htm>
36. Vasudevan, A. R., & Jones, P. H. (2005, novembre). Safety of statins: Effects on muscle and the liver. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 72(11), 990–1000.
37. <https://www.ataman-chemicals.com/fr/products/la-cellulose-microcristalline-4097.html>
38. Rowe, R. C. *et al.* (2012). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7<sup>e</sup> éd.). Pharmaceutical Press.
39. Swarbrick, J. & Boylan, J. C. (1990). *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. CRC Press.
40. Amidon, G. L. *et al.* (1995). Theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification. *Pharmaceutical Research*, \*12\*(3), 413–420.
41. Li, C. L. *et al.* (2005). Controlled release by HPC matrix tablets. *Journal of Controlled Release*, \*102\*(3), 679-690.
42. <https://www.drugs.com/inactive/polysorbate-80-372.html>
43. Felton, L. A. (2016). *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*. CRC Press.
44. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/atorvastatine-17825.html>
45. <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0282537.htm>
46. Gad, S. C. (2008). *Pharmaceutical manufacturing handbook: Production and processes*. Wiley.
47. Nash, R. A. (2002). *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. CRC Press.
48. Conseil de l'Europe. (2007). *Pharmacopée Européenne* (3<sup>e</sup> éd.).
49. Nemouchi, S. (2021). *Génie industriel pharmaceutique*.
50. Novartis, C. (2006). *Préparation pharmaceutique pesage et mesure pour l'industrie*.
51. Levacher, E. (2016). *PHI 41 Pharmacotechnie industrielle* (3<sup>e</sup> éd.). IMT Éditions.
52. Ben Abdallah, K. (2022). *Pharmacie galénique*.
53. Wucherlé, P. (2007). *Formulation et technologies pharmaceutiques*.
54. Kibbe, A. H. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5<sup>e</sup> éd.). Pharmaceutical Press.
55. Gad, S. C. (2008). *Pharmaceutical manufacturing handbook: Production and processes*. Wiley.
56. Parikh, D. M. (2017). *Handbook of pharmaceutical granulation technology*. CRC Press.

57. Bureau International du Travail. (2000). *Encyclopédie de sécurité et de santé au travail* (4<sup>e</sup> éd.).
58. Nemouchi, S. (2021). Génie industriel pharmaceutique.
59. Dubald, M. (2016). Étude et criblages des paramètres d'un procédé d'enrobage en turbine. Université de Limoges.
60. Segeon, T. (2005). Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot. Université d'Henri Poincaré-Nancy.
61. Searle, R. & Skinner, R. (2016). *Pharmaceutical packaging technology* (2<sup>e</sup> éd.).
62. Arnold, T. (2019). Implémentation de nouveaux poinçons en compression suite à des problèmes d'épaisseur en conditionnement.
63. Grandhay, J. P., Guillemin, F., & Chery, O. (2013). *Méthodes et outils de la qualité*. Université de Lorraine.
64. Atoui, S. & Midouna, I. (n.d.). *Contrôle microbiologique et physico-chimique d'une formule sèche d'un antibiotique*. Université A. Mira-Bejaia.
65. Lambert, R. (2013). *L'importance de l'approche qualité mise en place et la réalisation d'un projet pharmaceutique*. Université de Lorraine.
66. Grepic. (1998). *Les ateliers nationaux de la qualité*. John Libbey Eurotext.
67. International Organization for Standardization. (2014). *The ISO survey of management system standard certifications*.
68. [https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/chapitre\\_1frdefmnd.pdf](https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/chapitre_1frdefmnd.pdf)
69. Boucenane, K. (2018). *Étude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide, sirop antitussif "Eupnex"* [Mémoire]. Université Frères Mentouri.
70. Conseil de l'Europe. (2004). *Pharmacopée Européenne* (4<sup>e</sup> éd.).
71. World Health Organization. (2007). *Quality assurance of pharmaceuticals: A compendium of guidelines and related materials*.
72. Dominique, B. (2012). *Les Bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique* (2<sup>e</sup> éd.). PYS.
73. Pouillard, N. (2021). *La méthode des 5M, pour une gestion de projet sans problème*.
74. ANSM. (2017). *Pharmacopée*.
75. Université Paris-Sud. (2014). *Pharmacopée Européenne*.
76. Komgueo, S. K. (2005). *Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'artémisinine*. Bamako.

77. Bihanic, M. & Corvoisier, C. (2019). *Gestion documentaire procédure des procédures*. CHU de Lille.
78. Mergan, D. (2018). *Annexe 8. Échantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement*. Agence Fédérale des Médicaments (Belgique).
79. Kaarar, M. N. (2020). *Méthodologie de contrôle*. Université de Sétif.
80. Girre, A. C. (2020). *La gestion qualité des matières premières à usage pharmaceutique sur un site de production*. Université Clermont Auvergne.
81. Hammadi, Y. (2014). \*Étude de la granulation humide en mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement du MEFLOX 500mg\*. Université de Blida.
82. Brunner, W. (2002). *Méthodes de détermination du taux d'humidité*.
83. Franek, K. J. (2008). *Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline*. Université Mohammed V-Rabat.
84. Ouahab, A. (2021). *Contrôles pharmaco-technique*. Université de Batna 2.
85. Nnanga, N. (2016). *Évaluation qualitative des comprimés d'Albendazole, de Mebendazole et de Praziquantel commercialisés dans les circuits formel et informel de la ville de Yaoundé*.
86. Azzouz, S. (2022). *Contrôle qualité des produits pharmaceutiques*. Université Frères Mentouri Constantine.
87. <https://geneq.com/biotechnology/fr/produit/Pharma-Test/testeur-d-etancheite-12222>
88. Sidibe, O. I. (2011). *Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques dans sept (7) régions administratives du Mali et le district de Bamako opérationnalisation des kits minilabs*.
89. El Berbouchi, L. (2014). *Optimisation du test de dissolution à l'aide de la méthodologie des plans d'expériences Cas de l'amlodipine comprimés*. Université Mohammed V-Rabat.
90. <http://www.baijy.com/pages/materiel-inox/appareil-d-analyse/test-de-dissolution.html>
91. <https://filab.fr/analyse-substance-apparentee/>
92. Pont, E. (2011). *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique selon la pharmacopée européenne évolution des connaissances et des méthodes analytiques de contrôle*. Université de Limoges.
93. Ounas, S. (2016). *Méthodes pharmacopées*. Alger.
94. Ben Saad, L. (2013). *Chromatographie liquide haute performance (HPLC) : Étude de la séparation des fluoroquinolones par HPLC : Application à l'étude de leur dégradation par rayonnement gamma*.

- 95.** Wicki, R. (2008). *Microbiologie, Votre laboratoire mandaté pour les analyses microbiologiques en Suisse.*
- 96.** Conseil de l'Europe. (n.d.). *Pharmacopée européenne* (8<sup>e</sup> éd.).

# **ANNEXES**



# ATORVASTATINE LDM®

Atorvastatine 10 mg  
20 mg 40 mg 80 mg

## FORME ET PRESENTATION :

ATORVASTATINE LDM® 10, 20, 40, 80 mg : Boîte de 30 comprimés pelliculés.

COMPOSITION : 01 comprimé .

Atorvastatine (DCI) calcium trihydrate ..... 10,34 mg/20,68 mg /41,36 mg/82,72 mg  
correspond à 10, 20, 40, 80 mg d'atorvastatine.

Excipients (q.s.p 1 comprimé ATORVASTATINE LDM® 10mg/20mg/40mg/80mg) :

Lactose monohydraté, Cellulose microcristalline, Croscarmellose de sodium,  
Carbonate de calcium, Polysorbate 80, Hydroxypropyl cellulose, Stéarate de magnésium.  
Pelliculage : Opadry blanc (YS-1-7040).

Excipients à effet notoire : Lactose : 34.060 mg (ATORVASTATINE LDM® 10 mg)  
68.120 mg (ATORVASTATINE LDM® 20 mg)  
136.240 mg (ATORVASTATINE LDM® 40 mg)  
272.480 mg (ATORVASTATINE LDM® 80 mg)

NOM ET ADRESSE DU DETENTEUR DE LA D.E./FABRICANT/CONDITIONNEUR : LDM

Z.I Oued Hamimime - El Khroub, Constantine - Algérie.

## CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE :

Hypolipidémiant, inhibiteur de l'HMG-CoA réductase.

## INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

-ATORVASTATINE LDM® est indiqué en complément d'un régime pour réduire les taux élevés de cholestérol total, de LDL-cholestérol, d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire incluant l'hypercholestérolémie familiale ou les hyperlipidémies mixtes.  
-Lorsque la réponse à un régime ou à d'autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante.  
-Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes ayant un risque élevé de présenter un premier événement cardiovasculaire .

## CONTRE - INDICATIONS :

CE MEDICAMENT NE DOIT PAS ETRE UTILISE DANS LES CAS SUIVANTS :

-Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament.  
-Chez les patients atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN

## POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

### Posologie :

-Avant de commencer un traitement par ATORVASTATINE LDM®, le patient doit suivre un régime alimentaire hypcholestérolémiant standard. Ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par ATORVASTATINE LDM®.

-Le traitement par ATORVASTATINE LDM® doit débuter à une posologie de 10 mg par jour en respectant un intervalle minimum de 4 semaines jusqu'à 40 mg par jour.  
Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum.  
-La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-cholestérol, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient.  
-ATORVASTATINE LDM® doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

-Chez les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement.

Mode et voie d'administration : Voie orale.

Les comprimés d'ATORVASTATINE LDM® peuvent être pris au cours ou en-dehors des repas en une prise quotidienne unique et doivent être avalés avec un verre d'eau.

### En cas de surdosage :

Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage à l'ATORVASTATINE LDM®.

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures d'accompagnement adaptées doivent être mises en œuvre selon les besoins. La fonction hépatique et les taux des CPK doivent être contrôlés. En raison de l'importance de la liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas significativement augmenter la clairance de l'atorvastatine.

En cas d'oubli : Si vous avez oublié de prendre ATORVASTATINE LDM®, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oublié de prendre.

CONSULTEZ IMMEDIATEMENT VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.

## MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

UTILISEZ CE MEDICAMENT AVEC PRECAUTION DANS LES CAS SUIVANTS :

-Insuffisance rénale.  
-Hypothyroïdie.

-Antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires héréditaires.

-Antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibraté.  
-Antécédents d'affection hépatique et/ou de consommation excessive d'alcool.  
-Chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité de ces mesures doit être évaluée, en fonction de la présence d'autres facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse.  
-Si le taux basal de CPK est significativement élevé (> 5 fois la LSN) le traitement ne doit pas débuter.

-Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés lors de la prise de certaines statines.

-Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie.

-Association avec certains médicaments : ils peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine.

-En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase (maladies métaboliques rares).

### Grossesse :

ATORVASTATINE LDM® ne doit pas être administré pendant la grossesse. Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte.

### Allaitement :

ATORVASTATINE LDM® est contre-indiqué chez la femme qui allaite.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.

Conduite de véhicules et utilisation des machines :

Sans objet.

### INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS :

-Cytochrome P450 3A4 : L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou de transporteur peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie tel que les fibrates et l'ezetimibe.  
-Inhibiteurs du CYP3A4 (tels que érythromycine, diltazem, vérapamil et le fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine .

-Inducteurs du CYP3A4 : L'administration concomitante d'atorvastatine avec un inducteur du cytochrome P450 3A4 (tels que l'éfavirenz, la rifampicine ou le millepertuis) peut entraîner des diminutions variables de la concentration plasmatique d'atorvastatine.

-Inhibiteurs des transporteurs : Les inhibiteurs des transporteurs (telle que la ciclosporine) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine .

-Gemfibrozil /dérivés de l'acide fibrique, Ezetimibe, Colestipol, Acide fusidique.

-Digoxine, contraceptifs oraux, Warfarine.

SI VOUS PRENEZ OU AVEZ PRIS RECEMENT UN AUTRE MEDICAMENT, Y COMPRIS UN MEDICAMENT OBTENU SANS ORDONNANCE PARLEZ EN À VOTRE MEDECIN OU À VOTRE PHARMACIEN

### LES EFFETS INDESIRABLES :

COMME TOUS LES MEDICAMENTS, ATORVASTATINE LDM® EST SUSCEPTIBLE D'AVOIR DES EFFETS INDESIRABLES, BIEN QUE TOUT LE MONDE N'Y SOIT PAS SUJET



## **Annexe 2. Paramètre dans le laboratoire microbiologique.**

### **Milieux de culture**

#### **Milieu : TSA (Tryptic Soy Agar)**

Le TSA est un milieu riche permettant la croissance de la majorité des germes aérobies non exigeants, utilisé pour le dénombrement total dans les produits alimentaires ou pharmaceutiques

#### **Milieu : SDA (Sabouraud Dextrose Agar)**

Le SDA est un milieu acide riche en glucose, spécialement conçu pour favoriser la croissance des levures et moisissures, tout en inhibant les bactéries.

#### **Bouillon TSB (Tryptic Soy Broth)**

Le bouillon TSB est employé comme phase de pré-enrichissement pour favoriser la croissance initiale des coliformes

#### **Bouillon MacConkey (MCB – MacConkey Broth)**

Le bouillon MacConkey est un milieu sélectif pour les entérobactéries Gram-négatives et différentiel par fermentation du lactose :

- Sels biliaires et cristal violet : inhibent la flore Gram +,
- Lactose + rouge neutre : colorant indicateur de fermentation.

#### **Gélose MacConkey (MCA – MacConkey Agar)**

La gélose MacConkey reprend la formulation du bouillon MacConkey, enrichie en agar pour un milieu solide :

- Colonies roses : lactose fermenté (E. coli ↔ colonies rouges-roses),
- Colonies incolores : non-fermentateurs (ex. Salmonella).

#### **Milieu gélosé au cétrimide (Cetrimide Agar)**

Le milieu au cétrimide est un milieu sélectif solide utilisé pour l'isolement de *Pseudomonas aeruginosa* à partir d'échantillons contaminés. Le cétrimide (bromure de

cétyltriméthylammonium) est un agent tensioactif qui inhibe la croissance de la plupart des bactéries

### **Gélose de Chapman (Chapman Agar ou Mannitol Salt Agar)**

La gélose de Chapman est un milieu de culture sélectif et différentiel utilisé pour l'isolement des staphylocoques, notamment *Staphylococcus aureus*.

### **Milieu RVB (Rappaport-Vassiliadis Broth)**

Le RVB (Rappaport-Vassiliadis Broth) est un milieu de culture liquide sélectif conçu spécifiquement pour l'enrichissement sélectif de *Salmonella* spp., en inhibant la flore concurrente comme *E. coli* ou *Proteus*.

### **Milieu XLD (Xylose Lysine Deoxycholate Agar)**

Le milieu XLD est un milieu de culture solide sélectif et différentiel utilisé pour l'isolement des *Salmonella*. Il contient de la xylose, de la lysine et de la désoxycholate qui permettent de :

- Inhiber les bactéries Gram positives,
- Différencier *Salmonella* (colonies rouges avec centre noir),
- Écarter d'autres entérobactéries comme *Shigella* (colonies rouges sans centre noir).

### **Matériels microbiologiques**

- Pipettes graduées stériles.
- Flacon ou erlenmeyer avec bouchons stériles.
- Boîtes de pétri stériles.
- Propipettes ou poires.
- Pipettes pasteur stériles.

### **Équipements microbiologique**

- Agitateur vortex.
- Bec bunsen.
- Incubateurs à : 23°C, 35°C, 43°C.
- Bain marie.
- Hotte à flux laminaire.
- Compteur de colonies.

# Résumé

## Résumé

Les médicaments, synthétiques ou naturels, sont essentiels à la gestion des pathologies, imposant une fabrication strictement conforme aux normes de qualité, sécurité et efficacité. Des contrôles rigoureux à chaque étape garantissent la sécurité des patients et l'efficacité thérapeutique. Cette étude analyse le processus de production du comprimé pelliculé Atorvastatine LDM 80 mg (Laboratoire Diagnostic Maghrébins), indiqué contre l'hypercholestérolémie et la prévention des complications cardiovasculaires. Pour ces maladies chroniques, une dose précise et une qualité constante sont impératives afin d'éviter les risques et d'assurer une efficacité optimale. Le cycle de fabrication intègre : la réception et le contrôle qualité des matières premières (vérification d'identité, pureté et conformité) ; la pesée précise ; l'homogénéisation pour une distribution uniforme du principe actif ; la granulation humide optimisant la compressibilité ; la compression ; et le pelliculage assurant stabilité face à l'humidité ou la lumière, ainsi qu'une tolérance gastro-intestinale. Chaque lot subit des analyses physico-chimiques (teneur en principe actif, dissolution, désintégration, dureté) et microbiologiques conformes à la Pharmacopée Européenne et aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), garantissant l'absence de contaminants et la constance qualitative. Les résultats confirment une conformité réglementaire totale, permettant une commercialisation sécurisée. L'Atorvastatine LDM 80 mg est ainsi validé pour une utilisation thérapeutique fiable dans la prise en charge des dyslipidémies et contribue efficacement à la prévention des risques cardiovasculaires associés.

**Mots-clés :** Atorvastatine LDM 80 mg, contrôle qualité, fabrication pharmaceutique, comprimé pelliculé, Pharmacopée Européenne.

## **Abstract**

Medicines, whether synthetic or natural, are essential in managing diseases, requiring manufacturing that strictly adheres to standards of quality, safety, and efficacy. Rigorous controls at each stage ensure patient safety and therapeutic effectiveness. This study analyzes the production process of the film-coated tablet Atorvastatin LDM 80 mg (Laboratoire Diagnostic Maghrébins), indicated for hypercholesterolemia and the prevention of cardiovascular complications. For these chronic conditions, precise dosing and consistent quality are critical to minimize risks and ensure optimal efficacy. The manufacturing cycle includes: receipt and quality control of raw materials (identity, purity, and compliance checks); accurate weighing; homogenization for uniform distribution of the active substance; wet granulation to enhance compressibility; compression; and film coating, which ensures stability against moisture or light and improves gastrointestinal tolerance. Each batch undergoes physico-chemical analyses (active ingredient content, dissolution, disintegration, hardness) and microbiological testing in compliance with the European Pharmacopoeia and Good Manufacturing Practices (GMP), ensuring the absence of contaminants and consistent quality. The results confirm full regulatory compliance, allowing for safe marketing. Atorvastatin LDM 80 mg is thus validated as a reliable therapeutic option for the management of dyslipidemia and contributes effectively to the prevention of associated cardiovascular risks.

**Keywords:** Atorvastatin LDM 80 mg, quality control, pharmaceutical manufacturing, film-coated tablet, European Pharmacopoeia.

## الملخص

الأدوية، سواء كانت صناعية أو طبيعية، ضرورية لإدارة الأمراض، مما يفرض تصنيعًا يتوافق بدقة مع معايير الجودة والسلامة والفعالية. تضمن الضوابط الصارمة في كل مرحلة سلامة المرضى والفعالية العلاجية. تقوم هذه الدراسة بتحليل عملية إنتاج قرص أتورفاستاتين المغلف 80 ملغ (مختبر التشخيص المغاربي)، المخصص لعلاج فرط كوليسترول الدم والوقاية من المضاعفات القلبية الوعائية. بالنسبة لهذه الأمراض المزمنة، فإن الجرعة الدقيقة والجودة الثابتة أمران ضروريان لتجنب المخاطر وضمان فعالية مثلى. تشمل دورة التصنيع: استلام ومراقبة الجودة للمواد الخام (التحقق من الهوية، النقاء والامتثال)؛ الوزن الدقيق؛ التوحيد للحصول على توزيع موحد للمادة الفعالة؛ التحبيذ الرطب الذي يحسن القابلية للضغط؛ الضغط؛ والتغليف الذي يضمن الثبات في مواجهة الرطوبة أو الضوء، وكذلك تحمل الجهاز الهضمي. كل دفعة تخضع لتحليلات فيزيائية وكيميائية (محتوى المادة الفعالة، الذوبان، النفثت، الصلابة) وميكرو بيولوجية تتوافق مع ، مما يضمن غياب الملوثات والثبات النوعي. تؤكد (GMP) دستور الأدوية الأوروبي والممارسات التصنيعية الجيدة العلاجي الموثوق به ملغ 80 LDM النتائج الامتثال الكامل للوائح، مما يسمح بتسويق آمن. تمت الموافقة على أتورفاستاتين في معالجة اضطرابات الدهون ويساهم بشكل فعال في الوقاية من المخاطر القلبية الوعائية المرتبطة بها.

**الكلمات المفتاحية:** أتورفاستاتين 80مغ، مراقبة الجودة، التصنيع الصيدلاني، قرص مغلف، دستور الأدوية الاوروبي

. LDM

<p><b>Année universitaire:</b> 2024-2025</p>	<p><b>Présenté par :</b> Bouaziz Zhor Khelili Sara Horne Mehdi Islem</p>
<p align="center"><b>Suivi du processus de production et de contrôle qualité physico-chimique et microbiologique du comprimé enrobé « Atorvastatine LDM® 80mg »</b></p>	
<p align="center"><b>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biotechnologie et Contrôle Qualité</b></p>	
<p align="center"><b>Résumé</b></p> <p>Les médicaments, synthétiques ou naturels, sont essentiels à la gestion des pathologies, imposant une fabrication strictement conforme aux normes de qualité, sécurité et efficacité. Des contrôles rigoureux à chaque étape garantissent la sécurité des patients et l'efficacité thérapeutique. Cette étude analyse le processus de production du comprimé pelliculé Atorvastatine LDM 80 mg (Laboratoire Diagnostic Maghrébins), indiqué contre l'hypercholestérolémie et la prévention des complications cardiovasculaires. Pour ces maladies chroniques, une dose précise et une qualité constante sont impératives afin d'éviter les risques et d'assurer une efficacité optimale. Le cycle de fabrication intègre : la réception et le contrôle qualité des matières premières (vérification d'identité, pureté et conformité) ; la pesée précise ; l'homogénéisation pour une distribution uniforme du principe actif ; la granulation humide optimisant la compressibilité ; la compression ; et le pelliculage assurant stabilité face à l'humidité ou la lumière, ainsi qu'une tolérance gastro-intestinale. Chaque lot subit des analyses physico-chimiques (teneur en principe actif, dissolution, désintégration, dureté) et microbiologiques conformes à la Pharmacopée Européenne et aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), garantissant l'absence de contaminants et la constance qualitative. Les résultats confirment une conformité réglementaire totale, permettant une commercialisation sécurisée. L'Atorvastatine LDM 80 mg est ainsi validé pour une utilisation thérapeutique fiable dans la prise en charge des dyslipidémies et contribue efficacement à la prévention des risques cardiovasculaires associés.</p> <p>Les résultats de nos analyses ont confirmé que L'Atorvastatine LDM® 80mg » répond pleinement à ces exigences de qualité. Cette rigueur garantit que le médicament peut être commercialisé en toute confiance, offrant aux patients un produit sûr et efficace pour traiter l'hypercholestérolémie et prévenir les maladies cardiovasculaires.</p>	
<p><b>Mots-clefs :</b> Atorvastatine LDM 80 mg, contrôle qualité, fabrication pharmaceutique, comprimé pelliculé, Pharmacopée Européenne.</p>	
<p><b>Laboratoires de recherche :</b> Laboratoire de Diagnostic Maghrébins LDM.</p>	
<p><b>Président du jury :</b> Pr. MOSBAH Asma (Professeure, Université Constantine 1).</p>	
<p><b>Encadrant :</b> Dr. NEMOUCHI Sara (Maitre de conférences A, Université Constantine 1).</p>	
<p><b>Examineur(s) :</b> Dr. HALMI Sihem (Maitre de conférences A, Université Constantine 1).</p>	